

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 janvier 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/02396 A1

(51) Classification internationale des brevets²:

C07D 471/04, 215/38, A61K 31/4375, A61P
31/00 // (C07D 471/04, 221:00, 221:00)

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/01819

(22) Date de dépôt international: 29 juin 2000 (29.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:

99/08376 30 juin 1999 (30.06.1999) FR
60/148,212 12 août 1999 (12.08.1999) US

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): DESCON-
CLOIS, Jean-François [FR/FR]; 12, rue Beccaria,
F-75012 Paris (FR). GENEVOIS-BORELLA, Arielle
[FR/FR]; 28, avenue Hoche, F-94320 Thiais (FR). GI-
RARD, Philippe [FR/FR]; 7, rue du Bois Gaudron,
Ollainville, F-91290 Arpajon (FR). KRYVENKO,
Michel [FR/FR]; 5, rue Franklin, F-75116 Paris (FR).
LAVERGNE, Marc, Pierre [FR/FR]; 8, Sente de l'Es-
pérance, F-94520 Mandres les Roses (FR). MALLERON,
Jean-Luc [FR/FR]; 2, allée Renoir, F-91460 Marcoussis
(FR). PICAUT, Guy [FR/FR]; 152, rue de Chevilly,
F-94800 Villejuif (FR). TABART, Michel [FR/FR]; 3, rue
Paul Langevin, F-91290 la Norville (FR). WENTZLER,
Sylvie [FR/FR]; 5, rue du Berry, F-94550 Chevilly Larue
(FR).

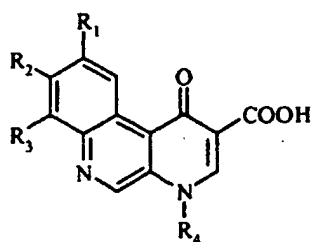
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

(74) Mandataire: LAURENT, Claire; Aventis Pharma S.A.,
Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165
Antony Cedex (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL BENZO[F]NAPHTHYRIDINE, PREPARATION AND COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE LA BENZO[f]NAPHTYRIDINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS LES
CONTENANT



(I)

(57) Abstract: The invention concerns a novel benzo[f]naphthyridine deriva-
tive of general formula (I) wherein: R₁, R₂ and R₃, identical or different, rep-
resent a H atom, a halogen atom or a group of general formula (II) NR₅R₆
wherein R₅ and R₆ form together with the N atom where to they are bound a
heterocycle with 6 or 7 members whereof 2 C can optionally be bound together
by a bond containing 1 or 2 C, and containing optionally another heteroatom
selected among N, O or S, said cycle capable of being further substituted by
one or several phenyl, substituted phenyl, benzyl, alkyl, OH, aminoalkyl, di-
alkylaminoalkyl, or benzylaminoalkyl radicals, provided that at least one of
the substituents R₁, R₂ or R₃ is necessarily a group of formula (II), and at least
one of the two others represent a halogen atom, and R₄ represents an alkyl,

fluoroalkyl, carboxyalkyl, cycloalkyl radical containing 3 to 6 C, fluorophenyl, difluorophenyl, alkyloxy of alkylamino, said alkyl
radicals being linear or branched and containing 1 to 4 C, in its stereoisomeric forms or their mixtures as well as its metal salts,
additive salts with nitrogenous bases and its additive salts with acids. Said novel derivatives are useful as antimicrobial agents.

(57) Abrégé: Nouveau dérivé de la benzo[f]naphthyridine de formule générale (I) dans laquelle, R₁, R₂ et R₃, identiques ou diffé-
rents, représentent un atome d'H, un atome d'halogène ou bien un groupe de formule générale (II) -NR₅R₆ dans laquelle R₅ et R₆
forment ensemble avec l'atome d'N auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5, 6 ou 7 chaînons dont 2 C peuvent éventuellement
être liés entre eux par un pont contenant 1 ou 2 C, et contenant le cas échéant un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S, ledit
cycle pouvant en outre être substitué par un ou plusieurs radicaux phényle, phényle substitué, benzyle, alkyle, OH, aminoalkyle, alcoy-
laminoalkyle, dialkylaminoalkyle, ou benzylaminoalkyle, étant entendu que l'un des substituents R₁, R₂ ou R₃ est nécessairement
un groupe de formule (II), et l'un au moins des deux autres représente un atome d'halogène, et R₄ représente un radical alcoyle,
fluoroalkyle, carboxyalkyle, cycloalkyle contenant 3 à 6 C, fluorophényle, difluorophényle, alkyloxy ou alkylamino, les radicaux
alkyle cités ci-dessus étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 C, sous ses formes stéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses
sels métalliques, ses sels d'addition avec les bases azotées et ses sels d'addition avec les acides. Ces nouveaux dérivés sont utiles
comme antimicrobiens.

WO 01/02396 A1



(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

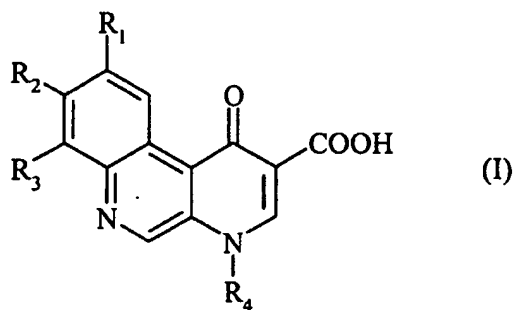
— Avec rapport de recherche internationale.

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

NOUVEAUX DÉRIVÉS DE LA BENZO[f]NAPHTYRIDINE, LEUR
PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS LES CONTENANT

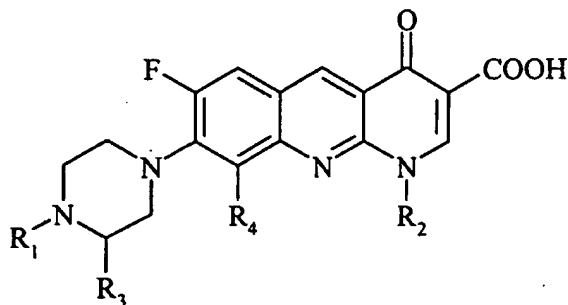
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la benzo[f]naphtyridine de formule générale :



5

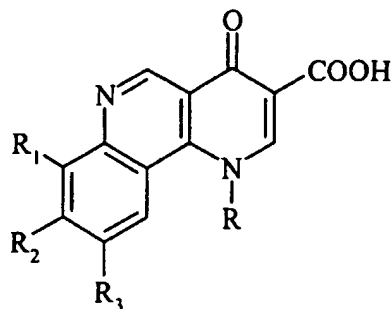
leurs sels, leur préparation et les compositions qui les contiennent.

Dans la demande de brevet EP 431 991 ont été décrits des dérivés de la benzo[b]naphtyridine de structure :



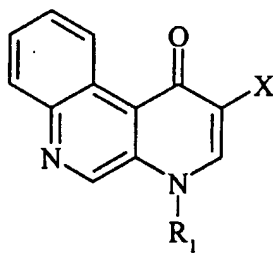
- 10 dans laquelle R₁ est H, hydroxy ou alkyle, R₂ est H, alkyle, fluoroalkyle, cycloalkyle, alkyloxy ou alkylamino, R₃ est phényle ou phénylalkyle éventuellement substitué, et R₄ est H ou un atome de fluor. Ces produits sont utiles comme agents antimicrobiens.

Dans la demande de brevet FR 2 258 855 ont été décrits des dérivés de la benzo[h]naphtyridine de structure :



dans laquelle R est un radical alkyle, et R₁, R₂ et R₃, identiques ou différents, sont choisis parmi H, alkyle, polyhalogénoalkyle, halogène, alkoxy, nitro, alkylsulfone, sulfamide, ou bien R₁ et R₂ ou R₂ et R₃ peuvent être reliés entre eux pour constituer un
 5 nouveau cycle carboné saturé ou non, comportant 5 ou 6 atomes de carbone, la liaison entre ces radicaux eux-mêmes et le noyau de base pouvant avoir lieu par l'intermédiaire de un ou deux hétéroatome d'oxygène pour former un nouvel hétérocycle. Ces produits sont utiles comme agents antimicrobiens.

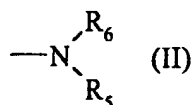
Le brevet américain US 3,300,499 décrit des dérivés de benzo[f]naphtyridine de
 10 structure :



dans laquelle X est un groupe carboxy ou alkyloxycarbonyl, R₁ est un groupe alkyle ou alcényle, et les positions 5, 7, 8, 9 et 10 peuvent aussi porter des substituants choisis parmi alkyle, alkyloxy, hydroxy, halogène alkylamino et alkylthio.
 15 Cependant, ces produits n'ont pas été trouvés actifs dans les tests d'activité bactériologique *in vitro* mis en œuvre par la Demanderesse.

Il a été trouvé maintenant que les dérivés de benzo[f]naphtyridine de formule générale (I) dans laquelle :

- R_1 , R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou bien un groupe de formule générale (II) :



5

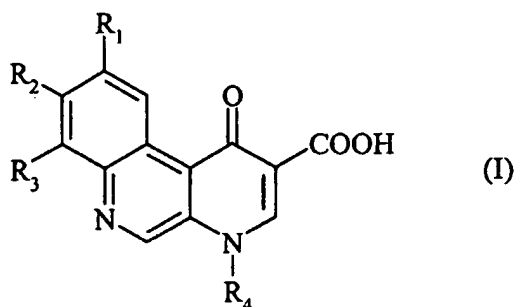
dans laquelle R_5 et R_6 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5, 6 ou 7 chaînons dont 2 atomes de carbone peuvent éventuellement être liés entre eux par un pont contenant 1 ou 2 atomes de carbone, et contenant le cas échéant un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, ledit cycle
10 pouvant en outre être substitué par un ou plusieurs radicaux phényle, phényle substitué (par un atome d'halogène, un radical alkyle, halogénoalkyle, alkyloxy, ou benzyloxy), benzyle, alkyle, hydroxy, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, ou benzylaminoalkyle, étant entendu que l'un des substituants R_1 , R_2 ou R_3 est nécessairement un groupe de
15 formule générale (II), et l'un au moins des deux autres représente un atome d'halogène, et

- R_4 représente un radical alkyle, fluoroalkyle, carboxyalkyle, cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, fluorophényle, difluorophényle, alkyloxy ou alkylamino, les radicaux alkyle cités ci-dessus étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de
20 carbone, ainsi que leurs sels, et le cas échéant leurs stéréoisomères, manifestent une activité antibactérienne particulièrement intéressante pour la voie topique.

Dans la formule générale ci-dessus les substituants halogène peuvent être choisis parmi le chlore, le fluor, le brome ou l'iode. Par ailleurs, lorsque R_5 et R_6 forment ensemble
25 avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 à 7 chaînons, celui-ci peut être choisi à titre non limitatif parmi pyrrolidine, imidazolidine, pyrazolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, thiomorpholine, thiazolidine, perhydroazépine,

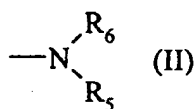
perhydrodiazépine. En outre, les radicaux alkyle mentionnés ci-avant sont avantageusement choisis parmi méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, *n*-butyle, *sec*-butyle ou encore *tert*-butyle.

Selon un aspect préféré de la présente invention, les dérivés de benzo[f]naphtyridine sont plus précisément choisis parmi les dérivés compris dans la formule générale suivante :



dans laquelle :

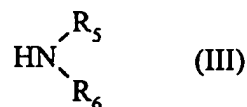
- R_1 , R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou bien un groupe de formule générale (II) :



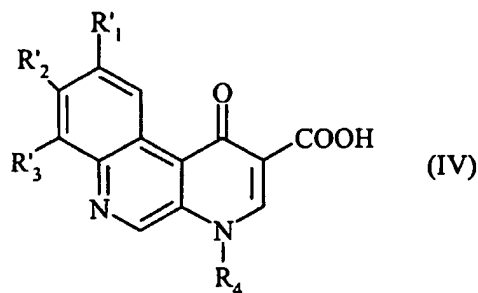
dans laquelle R_5 et R_6 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 6 ou 7 chaînons dont 2 atomes de carbone peuvent éventuellement être liés entre eux par un pont contenant 1 ou 2 atomes de carbone, et contenant le cas échéant un autre hétéroatome d'azote, ledit cycle pouvant en outre être substitué par un ou plusieurs radicaux phényle, phényle substitué (par un atome d'halogène, un radical alkyle, halogénoalkyle, alkyloxy, ou benzyloxy), ou alkyle, étant entendu que l'un des substituants R_1 , R_2 ou R_3 est nécessairement un groupe de formule générale (II), et l'un au moins des deux autres représente un atome d'halogène, et

- R_4 représente un radical alkyle ou fluoroalkyle,
 les radicaux alkyle cités ci-dessus étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone,
 ainsi que leurs sels, et le cas échéant leurs stéréoisomères.

- 5 Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par action d'une amine de formule générale :



dans laquelle R_5 et R_6 sont définis comme précédemment,
 sur un dérivé de benzo[f]naphtyridine de formule générale :



10

dans laquelle R_4 est défini comme précédemment ou représente un radical alkylamino protégé, et R'_1 , R'_2 et R'_3 représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, étant entendu que deux au moins des substituants R'_1 , R'_2 et R'_3 sont des atomes d'halogène,

- 15 les atomes d'halogène cités ci-dessus étant choisis parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode,
 puis séparation des produits aminés ainsi obtenus pour sélectionner la structure souhaitée.

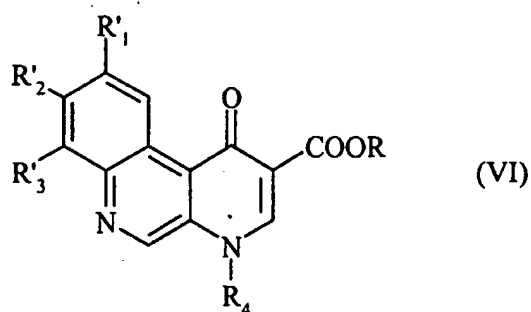
L'action de l'amine de formule générale (III) s'effectue généralement en présence d'un
 20 excès de ce dérivé comme accepteur d'acide dans des solvants organiques convenables.

- Il est possible d'opérer avec ou sans solvant, à une température comprise entre 20 et 150°C. Lorsque l'on opère en présence d'un solvant, la réaction s'effectue avantageusement dans des solvants polaires aprotiques, comme par exemple la pyridine, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou l'acétonitrile. Il est également possible d'opérer en milieu aqueux.

Il peut être également avantageux d'opérer en présence d'un accepteur d'acide comme par exemple une base organique azotée (triéthylamine notamment), un carbonate alcalin (carbonate de sodium par exemple) ou un hydroxyde de métal alcalin ou alcalinoterreux.

- Lorsque l'on fait agir l'amine de formule générale (III) sur le dérivé de benzo[f]naphtyridine de formule générale (IV), on obtient un mélange de produits monoaminés. Ces produits peuvent être séparés par des techniques classiques de séparation, par exemple par cristallisation ou encore par chromatographie préparative, en particulier Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) ou chromatographie moyenne pression (« flash chromatography »), afin de sélectionner le produit de formule générale (I) souhaité.

Le dérivé de benzo[f]naphtyridine formule générale (IV) peut être obtenu à partir de l'ester correspondant de formule générale :

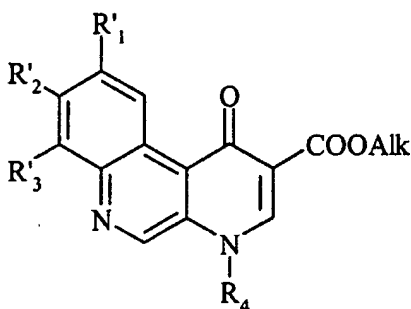


- où R'1, R'2, R'3 sont défini comme ci-avant, R4 est défini comme précédemment ou représente un radical alkylamino protégé et R représente un radical alkyle contenant 1

à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, par toute méthode connue pour obtenir un acide à partir d'un ester sans toucher au reste de la molécule.

La préparation de l'acide à partir de l'ester s'effectue généralement par saponification en présence de potasse ou de soude, en milieu aqueux ou hydroalcoolique, à une température comprise entre 20 et 100°C. Il est également possible d'opérer par 5 hydrolyse acide à des températures telles que citées ci-avant.

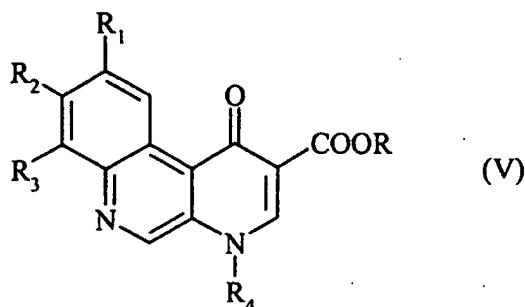
Les composés de formules générales (IV) et (VI), qui peuvent être représentés sous la formule générale suivante :



10 dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont défini comme ci-avant, et Alk représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

sont des intermédiaires de synthèse des benzo[f]naphtyridines de formule générale (I) selon la présente invention qui sont nouveaux, et constituent donc à ce titre un autre
15 objet de la présente invention.

Selon l'invention, les dérivés de benzo[f]naphtyridine de formule générale (I) peuvent aussi être obtenus à partir de l'ester correspondant de formule générale :



dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont définis comme précédemment, et R₄ est défini comme précédemment ou représente un radical alkylamino protégé, par toute méthode connue pour obtenir un acide à partir d'un ester sans toucher au reste de la molécule.

- 5 La préparation de l'acide à partir de l'ester s'effectue généralement par saponification en présence de potasse ou de soude, en milieu aqueux ou hydroalcoolique, à une température comprise entre 20 et 100°C. Il est également possible d'opérer par hydrolyse acide à des températures telles que citées ci-avant.

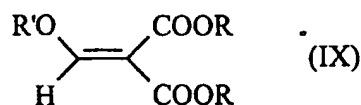
Lorsque R₄ représente un radical alkylamino protégé, le radical protecteur peut être
 10 tout groupement protecteur d' amino compatible avec la molécule. Il est particulièrement avantageux de choisir un radical protecteur qui peut être éliminé simultanément à l'hydrolyse de l'ester. La protection peut être réalisée par tout groupement compatible et dont la mise en oeuvre et l'élimination n'altère pas le reste de la molécule. Notamment, on opère selon les méthodes décrites par T.W. GREENE,
 15 *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication (1981), ou par Mc OMIE, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973).

Le dérivé de la benzo[f]naphthyridine de formule générale (V) peut être obtenu par action de l'amine de formule générale (III) sur l'ester correspondant de formule générale (VI) tels que définis ci-avant, selon la même méthode que celle décrite pour la
 20 réaction de l'amine de formule générale (III) avec le dérivé de benzo[f]naphthyridine de formule générale (IV). Il est entendu que dans l'alternative où l'on opère en milieu

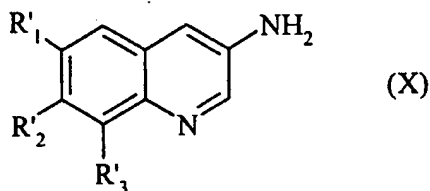
aqueux il est possible d'obtenir directement le produit de formule générale (I) sans isoler intermédiairement le dérivé de formule générale (V).

L'ester de benzo[f]naphtyridine de formule générale (VI) peut être obtenu de la façon suivante :

- 5 a) On fait agir un dérivé malonate de formule générale :



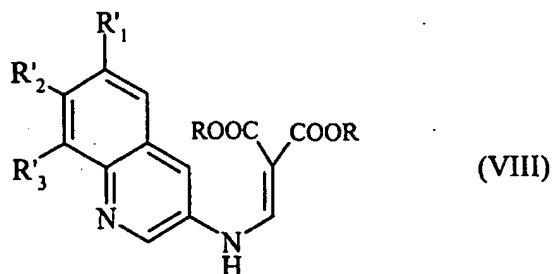
dans laquelle R est tel que défini précédemment et R', identique ou différent de R, représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, sur une aminoquinoléine de formule générale :



10

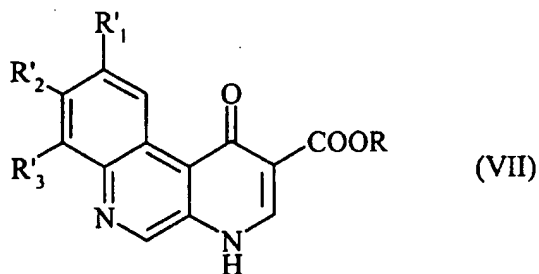
pour laquelle R', R' et R' sont tels que défini ci-avant,

- b) on cyclise le dérivé ainsi obtenu, de formule générale :



- 15 dans laquelle R', R', R' et R sont définis comme précédemment, par cyclisation thermique de type Gould-Jacob,

c) puis on additionne un dérivé halogéné de formule R_4 -Hal pour lequel R_4 est défini comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, sur le dérivé obtenu à l'étape précédente, de formule générale :



5 dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 et R sont définis comme précédemment.

Pour l'étape a) mentionnée précédemment, on opère généralement sans solvant à une température comprise entre 20 et 150°C, ou bien dans des solvants aromatiques, des solvants chlorés ou des éthers à une température comprise entre 20 et 110°C. A titre de solvant, on peut par exemple citer le xylène, le toluène, le chloroforme, le chlorure de méthylène ou encore le diphényléther.

10

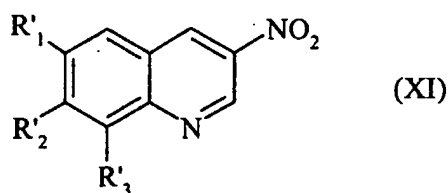
La cyclisation thermique de type Gould-Jacob s'effectue généralement à température comprise entre 100 et 260°C dans le diphényl éther ou encore à l'eutectique du mélange phényl éther/biphényl (Angeles de la Cruz et coll., Tetrahedron, 48(29), pp. 6135-6150, 1992).

15 Enfin, la réaction selon l'étape c) telle que décrite précédemment s'effectue généralement en milieu basique à température comprise entre 20 et 150°C, dans un solvant organique approprié. A titre de base compatible, on peut utiliser des carbonates alcalins ou alcalino-terreux, par exemple le carbonate de potassium, le carbonate de sodium etc... On opère de préférence dans un solvant choisi parmi le

20 diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde.

L'aminoquinoléine de formule générale (X) est un intermédiaire nouveau, utile dans la préparation des benzo[f]naphtyridines de formule générale (I) selon la présente

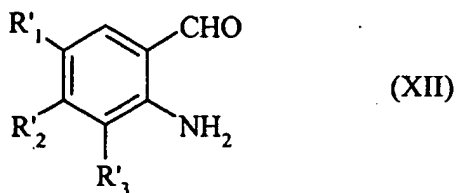
invention, et constitue donc également un autre objet de la présente invention. L'aminoquinoléine de formule générale (X) peut être obtenue de différentes façons. Selon une première variante, l'aminoquinoléine de formule générale (X) peut être obtenue par réduction à partir de la nitroquinoléine correspondante de formule générale :



dans laquelle R'1, R'2, et R'3 sont définis comme précédemment.

La réduction s'effectue selon les méthodes classiques connues ne touchant pas aux substituants halogénés, par exemple par hydrogénation catalytique en milieu acide en présence de nickel de Raney ou de palladium sur charbon, dans un alcool et à une température comprise entre 20 et 60°C. On peut utiliser à titre d'alcool du méthanol ou de l'éthanol. Une autre alternative consiste à opérer par action du chlorure stanneux en milieu aqueux acide à température comprise entre 20 et 100°C, ou encore par réduction par le fer en milieu aqueux acide et alcoolique à une température comprise entre 20 et 100°C. La solution aqueuse acide peut par exemple être une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. La solution alcoolique peut par exemple être du méthanol ou de l'éthanol.

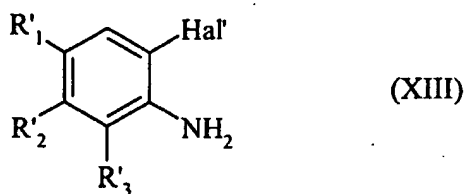
La nitroquinoléine de formule générale (XI) peut être obtenue par action d'acide méthazonique sur un dérivé benzaldéhyde de formule générale :



dans laquelle R'₁, R'₂, et R'₃ sont définis comme précédemment.

On opère généralement à une température comprise entre 20 et 50°C, en milieu aqueux acide qui peut être par exemple une solution aqueuse d'acide chlorhydrique.

Le dérivé de benzaldéhyde de formule générale (XII) peut être obtenue à partir de
5 dérivé halogéné d'aniline correspondant de formule générale :

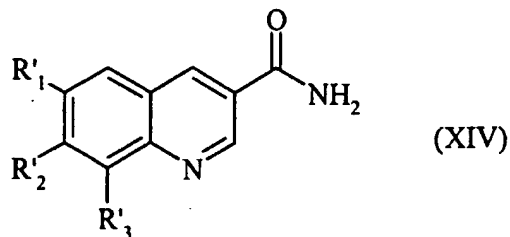


dans laquelle R'₁, R'₂, et R'₃ sont définis comme précédemment et Hal' représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome et l'iode,

par action d'un organo-lithien dans un éther à une température comprise entre -75 et
10 20°C, suivie de l'addition de diméthylformamide. A titre non-limitatif, on peut citer le butyllithium comme organo-lithien. De préférence, on opère dans le tétrahydrofurane.

Le produit de formule générale (XIII) est commercial ou bien il peut être obtenu par analogie avec les méthodes classiques d'halogénéation des anilines, par exemple par action d'un halogénosuccinimide dans un solvant polaire aprotique à une température
15 comprise entre -20 et 100°C. On peut par exemple opérer dans le diméthylformamide.

Selon une autre voie, l'aminoquinoléine de formule générale (X) peut être obtenue par dégradation de Hoffmann des amides à partir du dérivé carboxamide correspondant de formule générale :

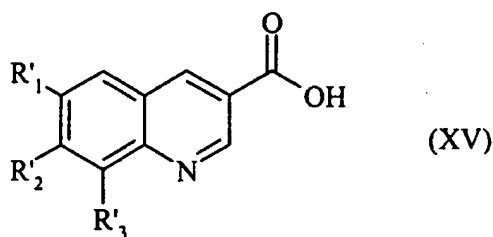


dans laquelle R'₁, R'₂, et R'₃ sont définis comme précédemment.

La réaction est généralement opérée par action d'un agent oxydant compatible avec la réaction de dégradation de Hoffmann des amides, à température comprise entre -20 et 100°C. A titre d'agent oxydant compatible avec la réaction, on peut par exemple
5 utiliser l'hypobromite de sodium, le tétraacétate de plomb, des dérivés hypervalents de l'iode comme par exemple le 1,1-bis-(trifluoroacétoxy)iodobenzène etc...

On peut également opérer selon toute méthode connue pour obtenir une amine à partir d'un carboxamide sans toucher au reste de la molécule.

Le dérivé carboxamide de formule générale (XIV) peut être obtenu à partir du dérivé
10 carboxylique correspondant de formule générale :

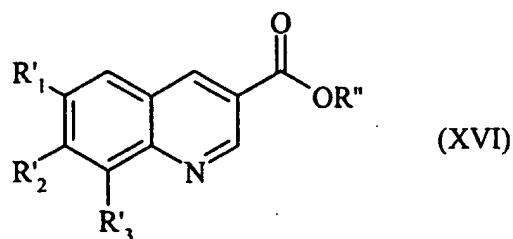


dans laquelle R'₁, R'₂, et R'₃ sont définis comme précédemment,
selon les méthodes classiques d'amidification connues pour obtenir un carboxamide à partir de l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule.

15 Notamment, on opère par addition de chlorure de thionyle dans un solvant chloré à une température comprise entre 20 et 80°C, puis on traite le chlorure d'acide ainsi obtenu par un courant d'ammoniac dans le chlorure de méthylène à température comprise entre -10 et 20°C. A titre de solvant chloré, on peut par exemple citer le chloroforme, le dichlorométhane etc...

20 Le dérivé de formule générale (XV) peut être obtenu à partir de l'ester correspondant de formule générale :

14



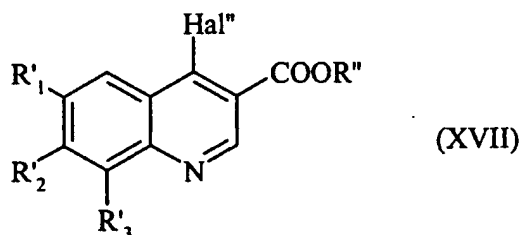
dans laquelle R'_1 , R'_2 , et R'_3 sont définis comme précédemment et R'' représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, par toute méthode connue pour obtenir un acide à partir d'un ester sans toucher au

5 reste de la molécule.

La préparation de l'acide à partir de l'ester s'effectue généralement selon les méthodes décrites précédemment.

Le dérivé ester de formule générale (XVI) peut être obtenu par hydrogénation catalytique en milieu basique, en présence de palladium sur charbon, du dérivé

10 halogéné de formule générale :



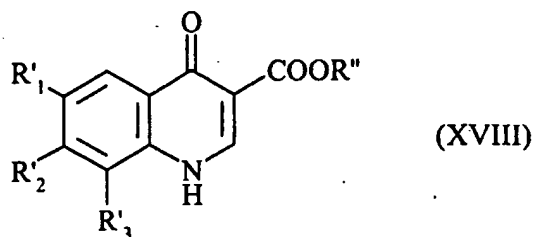
dans laquelle R'' , R'_1 , R'_2 , et R'_3 sont définis comme précédemment et Hal'' représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode.

On opère généralement dans un alcool, par exemple le méthanol ou l'éthanol, en

15 présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropylamine, et de palladium sur charbon à une température comprise entre 20 et 60°C.

Le dérivé de formule générale (XVII) peut être obtenu par halogénéation d'un dérivé de formule générale :

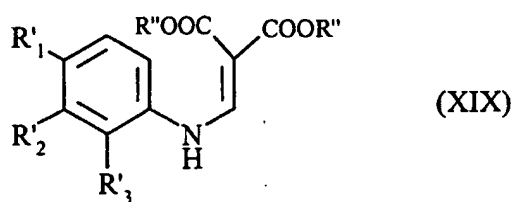
15



dans laquelle R'', R'₁, R'₂, et R'₃ sont définis comme précédemment.

On opère généralement en présence d'oxychlorure de phosphore ou d'oxybromure de phosphore, à température comprise entre 20 et 120°C.

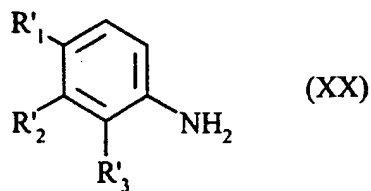
- 5 Le dérivé de formule générale (XVIII) peut être préparé à partir d'un dérivé de formule générale :



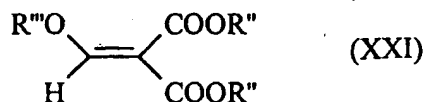
dans laquelle R'', R'₁, R'₂, et R'₃ sont définis comme précédemment, selon la méthode décrite dans Angeles de la Cruz et coll., Tetrahedron, 48(29), pp. 6135-6150 (1992).

- 10 On opère également de façon analogue à la méthode décrite pour le passage du dérivé (VIII) au dérivé (VII) (étape b) telle que écrite précédemment), ou par toute autre méthode analogue connue de l'homme du métier.

Enfin, le dérivé de formule générale (XIX) peut être obtenu à partir du dérivé d'aniline de formule générale :



dans laquelle R'₁, R'₂, et R'₃ sont définis comme précédemment,
par action d'un dérivé malonate de formule générale :



dans laquelle R'' est tel que défini précédemment et R''', identique ou différent de R'',
5 représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou
ramifiée, selon des méthodes analogues à celle décrite par Angeles de la Cruz et coll.,
Tetrahedron, 48(29), pp. 6135-6150 (1992).

On opère notamment dans des conditions opératoires analogues à celle décrites
précédemment pour passer du dérivé de formule générale (X) au dérivé de formule
10 générale (VIII).

Le dérivé aniline de formule générale (XX) est commercial ou bien il peut être obtenu
selon les méthodes classiques, notamment par réduction du dérivé nitré correspondant
en ne touchant pas aux substituants halogénés, ou bien le dérivé de formule générale
(XX) peut être obtenu selon les méthodes classiques d'halogénéation des anilines,
15 comme cela a été précédemment décrit.

Selon l'invention, le cas échéant lorsque des formes stéréoisomères des dérivés de la
benzo[f]naphtyridine de formule générale (I) existent et lorsque l'on veut obtenir ces
stéréoisomères, la séparation des formes stéréoisomères des amines de formule
générale (III) est effectuée, par toute méthode connue et compatible avec la molécule.
20 A titre d'exemple, la séparation s'effectue par acylation au moyen d'un acide ou d'un
dérivé réactif d'un acide chiral, séparation des isomères par chromatographie liquide
hautes performances, puis désacylation selon la méthode décrite par P.G. Gasseman et
coll., J. Am. Chem. Soc., 98(5), p.1275 (1976). Il est également possible d'effectuer la
séparation des stéréoisomères par chromatographie liquide hautes performances sur
25 phase chirale.

Les nouveaux produits selon la présente invention ainsi que leurs intermédiaires de synthèse peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les produits selon la présente invention ainsi que leurs intermédiaires de formule générale (IV) peuvent être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), d'ammoniac ou d'une amine sur un produit cité ci-dessus dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de sa solution, il est séparé par filtration, décantation et/ou lyophilisation.

Les nouveaux produits selon l'invention peuvent être également transformés en sels d'addition avec les acides. Les produits de formule générale (I) obtenus sous forme de ces sels, peuvent être libérés et transformés en sels d'autres acides selon les méthodes habituelles.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalino-terreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropyl-amine, N,N-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl phénéthylamine, N,N'-dibenzyléthylènediamine, diphenylène-diamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine), ainsi que les sels d'addition avec des acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou organiques (succinates, fumarates, maléates, méthanesulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates).

Les nouveaux dérivés de benzo[f]naphtyridine de formule générale (I) selon la présente invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables présentent des

propriétés antibactériennes particulièrement intéressantes. Ils manifestent une activité remarquable *in vitro* et *in vivo* sur les germes gram-positifs et plus particulièrement sur les germes résistants aux quinolones. Compte tenu de leur activité, ils sont tout particulièrement indiqués pour un usage par voie topique.

- 5 *In vitro*, les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 1 et 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *Staphylococcus aureus* IP 8203 et à une concentration comprise entre 1 et 8 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *Staphylococcus aureus* LF11C128B résistant aux quinolones.

- 10 *In vivo*, les produits se sont montrés actifs à une concentration comprise 2% et 5% dans une formulation de cétomacrogel et d'alcool benzylique, dans le modèle de contamination du cobaye à *Staphylococcus aureus* TCC 25923.

- Enfin les produits selon l'invention ne présentent pas de toxicité aux doses utilisées. Le taux d'irritation cutanée mesuré chez le lapin, en formulation dans du cétomacrogel et de l'alcool benzylique est de 1 pour une formulation contenant 1% de produit dans
15 l'excipient, comparé à 0,8 pour l'excipient seul. De plus une formulation contenant 10% de produit dans l'excipient ci-dessus n'a pas montré d'irritation supérieure chez le cobaye.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Exemple 1

- 20 L'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique peut être obtenu selon la méthode suivante :

- Une suspension agitée de 0,61 g de 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-
25 carboxylate d'éthyle dans 15 cm^3 d'éthanol et 1,4 cm^3 de potasse aqueuse 1N est chauffée au voisinage de 100°C pendant 11 heures. La solution obtenue est acidifiée à cette même température par 1,5 cm^3 d'une solution aqueuse 1N d'acide acétique.

Après refroidissement, l'insoluble est essoré, puis lavé par 2 fois avec 5 cm³ d'eau, 1 fois 5 cm³ d'éthanol, et 2 fois 5 cm³ de diéthyl éther. Après une recristallisation dans 50 cm³ de diméthylformamide, on obtient 0,40 g d'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique, sous forme d'un solide jaune fondant à 360°C.

Le 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle est obtenu de la façon suivante :

Une suspension agitée de 1 g de 8-chloro-7,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 1,2 g de 1-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipérazine dans 15 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée à une température voisine de 80°C. Au bout de 20 heures, on rajoute 0,6 g de 1-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipérazine et l'on prolonge le chauffage 8 heures supplémentaires. Après 28 heures, le mélange réactionnel est refroidi puis filtré. Le précipité est lavé par 2 fois 10 cm³ d'eau, 2 fois 5 cm³ d'éthanol, et 2 fois 5 cm³ de diisopropyl éther. On obtient 0,64 g de 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune verdâtre fondant à 350°C avec décomposition.

Le 8-chloro-7,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle est obtenu de la façon suivante :

Une suspension agitée de 5,2 g de 8-chloro-7,9-difluoro-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle, 4,15 g de carbonate de potassium anhydre dans 50 cm³ de diméthylformamide est chauffée à une température voisine de 110°C pendant 1 heure. Après refroidissement au voisinage de 50°C, on ajoute goutte à goutte 3,7 cm³ d'iodométhane. Le mélange est à nouveau porté à une température voisine de 100°C pendant 2 heures.

La masse réactionnelle est refroidie puis essorée. Le précipité est lavé par 3 fois 20 cm³ d'eau, 2 fois 15 cm³ d'éthanol, et 2 fois 15 cm³ de diéthyl éther. On obtient 4,7

g de 8-chloro-7,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide beige fondant à 293°C.

Le 8-chloro-7,9-difluoro-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle est obtenu de la façon suivante

- 5 Un mélange de 6,7 g de 7-chloro-6,8-difluoro-3-quinolylaminométhylène-malonate d'éthyle et de 70 cm³ de diphenyl éther est chauffé à une température voisine de 240°C pendant 30 minutes. La masse réactionnelle est refroidie; le précipité est essoré, lavé par 5 fois 20 cm³ de diéthyl éther. On obtient 5,3 g de 8-chloro-7,9-difluoro-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle, sous
10 forme d'un solide beige fondant à 328°C.

Le 7-chloro-6,8-difluoro-3-quinolylaminométhylènemalonate d'éthyle est obtenu de la façon suivante :

- Un mélange de 4,25 g de 3-amino-7-chloro-6,8-difluoro-quinoléine et 4,4 cm³ d'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle est chauffé à une température voisine de 120°C,
15 sous agitation pendant 1 heure. La réaction est terminée par un chauffage supplémentaire de 15 minutes à une température voisine de 150°C.

- La masse réactionnelle refroidie est reprise par 30 cm³ de diisopropyl éther, filtrée, lavée par 2 fois 15 cm³ de diisopropyl éther. On obtient 6,8 g de 7-chloro-6,8-difluoro-3-quinolylaminométhylènemalonate d'éthyle, sous forme d'un solide beige
20 fondant à 175°C.

La 3-amino-7-chloro-6,8-difluoro-quinoléine est obtenue de la façon suivante :

4 g de 7-chloro-6,8-difluoro-3-nitro-quinoléine sont réduits dans 200 cm³ d'éthanol, en présence de 1 g environ de nickel de Raney, par l'hydrogène, à pression atmosphérique, à une température voisine de 20°C pendant 75 min.

- 25 Après addition de 100 cm³ de diméthylformamide à la masse réactionnelle, le catalyseur est filtré, la solution concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 60°C. Le résidu est repris par 20 cm³ d'éthanol, essoré, lavé

par 2 fois 15 cm³ de diéthyl éther. On obtient 3 g de 3-amino-7-chloro-6,8-difluoro-quinoléine, sous forme d'un solide jaune fondant à 270°C.

Le 7-chloro-6,8-difluoro-3-nitroquinoléine est obtenu de la façon suivante :

A une solution de 8,7 g de 2-amino-4-chloro-3,5-difluoro-benzaldéhyde dans
5 300 cm³ d'éthanol, on ajoute rapidement, sous agitation, 17,4 g d'acide méthazonique
et 60 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 37%, en maintenant le
mélange à une température voisine de 35°C. Le mélange reste agité 16 heures à une
température voisine de 20°C. Le précipité est essoré, lavé avec 3 fois 25 cm³ de diéthyl
éther. On obtient 8,1 g de 7-chloro-6,8-difluoro-3-nitro-quinoléine, sous forme d'un
10 solide orange fondant à 174°C.

Le 2-amino-4-chloro-3,5-difluorobenzaldéhyde est obtenu de la façon suivante :

A une solution agitée de 13,4 g de 2-bromo-5-chloro-4,6-difluoro-aniline dans
150 cm³ de tétrahydrofurane (THF) anhydre refroidie à une température voisine de
-75°C, on ajoute goutte à goutte 66 cm³ d'une solution 2N de butyllithium (dans
15 l'hexane) en 30 minutes. Après agitation 1 heure à cette température, on ajoute
12,8 cm³ de diméthylformamide. Après l'addition, le mélange est encore agité 3 heures
à une température voisine de -70°C. Le mélange est ramené à une température voisine
de -5°C, puis on ajoute une solution aqueuse de chlorure d'ammonium (18 g dissous
dans 180 cm³). Le mélange réactionnel est extrait par 2 fois 200 cm³ de diéthyl éther.
20 Les extraits étherés réunis sont lavés par 1 fois 150 cm³ d'eau et 1 fois 150 cm³ d'une
solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de
magnésium, la solution est concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une
température voisine de 40°C. Après reprise du résidu solide obtenu dans 80 cm³
d'hexane, puis filtration, on obtient 6,2 g de 2-amino-4-chloro-3,5-difluoro-
25 benzaldéhyde, sous forme d'un solide jaune.

Le 2-bromo-5-chloro-4,6-difluoroaniline est obtenu de la façon suivante :

A une solution agitée de 17,4 g de 3-chloro-2,4-difluoro-aniline dans 150 cm³ de
diméthylformamide sec, refroidie à une température voisine de -20°C, on ajoute

graduellement 18,9 g de N-bromosuccinimide, en maintenant cette température. Après 1 heure d'agitation, on ramène la température au voisinage de 20°C, puis le mélange est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 60°C. Le résidu obtenu est additionné de 400 cm³ d'hexane et de 200 cm³ d'eau. Le mélange est agité, la phase aqueuse décantée. Celle-ci est extraite par successivement 200, 200 et 100 cm³ d'hexane. Les extraits sont réunis, lavés par 2 fois 200 cm³ d'eau et 2 fois 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, la solution organique est concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 19,2 g de 2-bromo-5-chloro-4,6-difluoro-aniline, sous forme d'un solide blanc fondant à 62°C.

La 3-chloro-2,4-difluoroaniline est obtenue de la façon suivante :

A une suspension agitée de 23 g de 3-chloro-2,4-difluoro-nitrobenzène dans 110 cm³ de solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 37% et 25 cm³ de diéthyl éther, on ajoute 135 g de chlorure stanneux (dihydrate) par petites fractions. Après l'addition, le mélange est chauffé pendant 30 minutes à une température voisine de 40°C. Après refroidissement de la masse réactionnelle, le mélange est versé sur 300 cm³ d'eau additionnée de 150 g de glace. Le mélange est rendu fortement alcalin par addition de lessive de soude, puis extrait par 2 fois 250 cm³ de chloroforme. Les extraits sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, puis concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 17,4 g de 3-chloro-2,4-difluoro-aniline, sous forme d'un solide beige fondant à 58°C.

Exemple 2

L'acide-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique est préparé de la façon suivante :

Une suspension de 0,72 g de 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 60 cm³ d'éthanol à 50% et 1,9 cm³ d'une solution aqueuse de potasse 1N est chauffée sous agitation pendant 3 heures à une température voisine de 70°C. Après concentration sous pression réduite (5,2 kPa) à 60°C, le résidu est

dissous dans 75 cm³ d'eau. On élimine un très léger insoluble par filtration; la solution obtenue est neutralisée par 1,9 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. L'insoluble formé est essoré, lavé par 3 fois 25 cm³ d'eau et séché sous vide à 100°C. On obtient 0,60 g d'acide-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo-
5 [3.2.1]oct-6-yl)-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique sous forme d'un solide jaune fondant à 200°C.

Le 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle est obtenu de la façon suivante :

10 Une suspension de 2 g de 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f]-[1,7]-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 2,6 g de 1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]-octane dans 50 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée sous agitation à une température de 90°C pendant 12 jours. Après refroidissement à 20°C le mélange est versé dans 200 cm³ d'eau glacée. On extrait par 3 fois 200 cm³ de
15 dichlorométhane, les extraits organiques sont lavés par 3 fois 100 cm³ d'eau et séchés sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration sous pression réduite (5,2 kPa) le produit obtenu est purifié par chromatographie sur 160 g de gel de silice (0,06-0,20 mm). On élue en recueillant des fractions de 200 cm³ par 3 litres d'un mélange de dichlorométhane-éthanol (97-3) en volume. Les fractions comprises entre 1,65 et 3
20 litres sont concentrées à sec sous pression réduite (5,2 kPa). On obtient 0,9 g de 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme de cristaux jaunes fondant à 187°C.

Le 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle est obtenu de la façon suivante :

25 Une suspension de 28,8 g de 8,9-difluoro-4-oxo-1,4-dihydrobenzo[f]-[1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 39 g de carbonate de potassium dans 450 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée sous agitation à une température de 90°C pendant 3 heures. Après refroidissement à environ 50°C on ajoute par fractions 27 g

d'iodure de méthyle. Le mélange est chauffé à 65°C pendant 3 heures; après refroidissement à 20°C on ajoute au mélange réactionnel 250 cm³ d'eau et 200 g de glace. L'insoluble est essoré, lavé par 3 fois 150 cm³ d'eau et dissous dans 2 litres de dichlorométhane. On décante l'eau résiduelle; les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium en présence de noir animal. Après filtration et concentration sous pression réduite (5,2 kPa) le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (0,06-0,20 mm). On élue en recueillant des fractions de 250 cm³ par 6 litres d'un mélange de dichlorométhane-éthanol (97-3) en volume. Les fractions comprises entre 2 et 6 litres sont concentrées à sec sous pression réduite (5,2 kPa). On obtient 14 g de 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 272°C.

Le 8,9-difluoro-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle est obtenu de la façon suivante :

Une suspension de 35,8 g de 6,7-difluoro-3-quinolylaminométhylènemalonate d'éthyle dans 250 cm³ de diphenyl éther est chauffée sous agitation à une température de 230°C pendant 1 heure. On distille l'éthanol formé sous un courant d'argon. Après refroidissement à 50°C, on ajoute 500 cm³ d'hexane et on refroidit à 10°C. Le précipité obtenu est essoré et lavé par 3 fois 250 cm³ de diéthyl éther. On obtient 29 g de 8,9-difluoro-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme de cristaux violets fondant à 300°C.

Le 6,7-difluoro-3-quinolylaminométhylènemalonate d'éthyle est obtenu de la façon suivante :

A une suspension de 19,2 g de 3-amino-6,7-difluoro-quinoléine dans 100 cm³ de toluène, on ajoute 25 g d'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle. On chauffe sous agitation à une température de 110°C pendant 10 heures. On concentre à sec sous pression réduite (5,5 kPa); le produit isolé est repris sous agitation par 200 cm³ de diisopropyl éther, essoré et lavé par 2 fois 100 cm³ du même solvant. On obtient 35,9 g de 6,7-difluoro-3-quinolylaminométhylènemalonate d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 150°C.

Le 3-amino-6,7-difluoro-quinoléine est obtenu de la façon suivante :

A une solution aqueuse d'hypobromite de sodium à 0°C obtenue sous agitation par addition lente de 28,5 g de brome dans 500 cm³ d'une solution aqueuse de soude 2N, on ajoute sous agitation par fractions 33,2 g le 6,7-difluoroquinoléine-3-carboxamide. La solution verte obtenue est agitée pendant 3 heures à 0 °C et chauffée 3 heures à 60 °C.

La suspension brune obtenue est refroidie à 0°C et acidifiée par 70 cm³ de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N. L'insoluble est extrait 2 fois par 200 cm³ de diéthyl éther, les extraits aqueux acides neutralisés par une solution aqueuse d'ammoniaque à 33%. L'insoluble est essoré, lavé par 3 fois 150 cm³ d'eau et dissous dans 800 cm³ de diéthyl éther; les extraits organiques sont lavés par 3 fois 100 cm³ d'eau ,séchés sur sulfate de sodium en présence de 3 g de noir animal, filtrés et concentrés sous pression réduite (5,2 kPa). On obtient ainsi 20 g de 3-amino-6,7-difluoro-quinoléine sous forme de cristaux blancs fondant à 155°C.

Le 6,7-difluoroquinoléine-3-carboxamide est obtenu de la façon suivante :

A une suspension de 34 g d'acide 6,7-difluoro-quinoléine-3-carboxylique dans 350 cm³ de chloroforme, on ajoute 58 g de chlorure de thionyle et 3 gouttes de diméthylformamide. Le mélange est chauffé sous agitation à une température de 70°C pendant 4 heures et concentré sous pression réduite (5,2 kPa). Le produit blanc obtenu est mis en suspension dans 700 cm³ de dichlorométhane à une température de -10°C; en maintenant cette température, on fait barboter un courant d'ammoniac sous forte agitation. On laisse remonter la température du mélange à 20°C pendant 1 heure et concentre à sec sous pression réduite (5,2 kPa) à une température de 50°C. Le résidu blanc mis en suspension sous agitation dans 800 cm³ d'eau pendant 15 minutes est essoré et lavé par 3 fois 100 cm³ d'eau et 2 fois 100 cm³ d'éthanol. On obtient 33 g de 6,7-difluoro-quinoléine-3-carboxamide sous la forme de cristaux blancs fondant à 261°C.

L'acide 6,7-difluoro-quinoléine-3-carboxylique est obtenu de la façon suivante :

Une suspension de 37,7 g de 6,7-difluoroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 20 cm³ d'éthanol et 160 cm³ d'une solution aqueuse de potasse 1N est agitée 4 heures à une température de 20°C. On additionne à la solution 600 cm³ d'eau, extrait l'insoluble par 2 fois 400 cm³ de diéthyl éther. La solution aqueuse est
5 neutralisée par 161 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité obtenu est essoré, lavé par 3 fois 150 cm³ d'eau et séché sous vide à une température de 50°C. On obtient 30 g d'acide 6,7-difluoroquinoléine-3-carboxylique sous la forme de cristaux blancs fondant à 290°C.

Le 6,7-difluoroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle est obtenu de la façon suivante :

10 Une solution de 52,9 g de 4-chloro-6,7-difluoroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle dans 750 cm³ d'éthanol en présence de 19,7 g de triéthylamine est hydrogénée à pression atmosphérique, à une température voisine de 20 °C pendant 1 heure en présence de 3 g de palladium (type D) à 5% sur charbon. Après élimination du catalyseur par filtration à chaud, concentration à sec sous pression réduite (5,2 kPa) à
15 environ 50°C, le résidu est repris sous agitation par 1,2 litre d'eau, essoré et lavé par 3 fois 200 cm³ d'eau. Ce dernier est dissous dans 1 litre de diéthyl éther; les extraits étherés lavés avec 2 fois 100 cm³ d'eau sont séchés sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration sous pression réduite (5,2 kPa) le produit obtenu est recristallisé dans 600 cm³ de diisopropyl éther. On obtient 42,8 g de 6,7-
20 difluoroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle sous la forme de cristaux blancs fondant à 135°C.

Le 4-chloro-6,7-difluoroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle est obtenu de la façon suivante :

Une suspension de 58,3 g de 6,7-difluoro-4-oxo-quinoléine-3-carboxylate
25 d'éthyle dans 490 g d'oxychlorure de phosphore est chauffée à 95°C pendant 5 heures sous agitation. Après évaporation à sec sous pression réduite (5,2 kPa) le résidu visqueux obtenu est additionné de 500 cm³ d'eau glacée et décomposé par addition lente d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium jusqu'à pH 8. L'insoluble formé est extrait par 2 fois 400 cm³ de dichlorométhane; les extraits

organiques obtenus sont séchés sur sulfate de sodium en présence de noir animal, filtrés et concentrés sous pression réduite (5,2 kPa). Le résidu obtenu est recristallisé dans 800 cm³ d'hexane. On obtient 53 g de 4-chloro-6,7-difluoroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 111°C.

- 5 Le 6,7-difluoro-4-oxo-quinoléine-3-carboxylate d'éthyle est préparé comme décrit dans Angeles de la Cruz et coll., Tetrahedron 48, 29, pp. 6135-6150 (1992)

Exemple 3

L'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique est obtenu de la façon
10 suivante :

Une suspension agitée de 0,16 g de 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 4 cm³ d'éthanol, 0,33 cm³ de solution aqueuse de potasse 1N et 2,5 cm³ d'eau distillée est chauffée au voisinage de 100°C pendant 3 heures. Le
15 mélange obtenu est acidifié à cette même température par 0,5 cm³ d'acide acétique aqueux 1N.

Après refroidissement, l'insoluble est essoré, puis lavé par 3 fois avec 20 cm³ d'eau, 1 fois 10 cm³ d'éthanol et 3 fois 10 cm³ de diisopropyl éther. On obtient 0,12 g d'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylique, sous forme d'un solide
20 jaune fondant à plus de 260°C.

Le 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle est obtenu de la façon suivante :

- 25 Une suspension agitée de 1,5 g de 8-chloro-7,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 2,3 g de 1-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-pipérazine dans 15 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée à une température voisine de 100°C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite agité

15 heures à température ambiante puis on ajoute 10 cm³ d'éthanol et chauffe à une température voisine de 100°C pendant 21 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5,2 kPa) à 80°C. Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'éthanol; le précipité est filtré sur verre fritté, lavé par 3 fois 5 cm³ d'éthanol et séché. La poudre jaune obtenue est chromatographiée sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 50 kPa d'azote par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (mélange 98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 9 à 16 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide jaune obtenu est lavé par 10 cm³ d'éthanol, filtré et séché. On obtient 0,21 g de 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-pipérazine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune fondant à une température supérieure à 260°C.

Le 8-chloro-7,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo [f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1.

La 4-(3-chloro-4-fluorophényl)-pipérazine est préparée de la façon suivante :

On chauffe à 90°C, sous un courant d'azote, pendant 24 heures un mélange de 7,5 g de 3-chloro-4-fluoro benzène, 3,9 g de tertiobutylate de sodium, 1,1 g de chlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocényl palladium, 2,4 g de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène et 300 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et filtré sur verre fritté. Le filtrat est lavé par 2 fois 150 cm³ de dichlorométhane puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 7 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 50 kPa d'azote avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (80/20 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 150 cm³. Les fractions 22 à 29 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est repris par 20 cm³ de dichlorométhane et distillé au four à boule (180°C environ

sous une pression de 0,5 mm de mercure). On obtient 2,3 g de 4-(3-chloro-4-fluorophényl)-pipérazine sous forme d'une huile incolore.

Le chlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocényl palladium peut être préparé comme décrit dans T. Hayashi et coll. publié dans J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, p.158.

Exemple 4

L'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique peut être préparé de la façon suivante :

10 Une suspension agitée de 0,40 g de 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2 carboxylate d'éthyle dans 12 cm³ d'éthanol, 2,25 cm³ d'une solution aqueuse de potasse 1N et 4 cm³ d'eau est chauffée au voisinage de 100°C pendant 3 heures, puis agitée à température ambiante pendant 48 heures. La solution obtenue est acidifiée à cette
15 même température par 2,5 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N.

Après refroidissement, l'insoluble est essoré, puis lavé par 5 fois avec 10 cm³ d'eau. On obtient 0,26 g d'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique sous forme d'un solide orange fondant à 261°C.

20 Le 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2 carboxylate d'éthyle est obtenu de la façon suivante :

Une suspension agitée de 3 g de 7,8-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 2,6 g de 4-(3-trifluorométhyl)-
25 phényl pipérazine dans 30 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée à une température voisine de 100°C pendant environ 100 heures. Le mélange réactionnel est traité avec 300 cm³ d'eau et extrait par 3 fois 100 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite

- (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5 cm, hauteur 50 cm), en éluant sous une pression de 100 kPa d'argon par un mélange de dichlorométhane, d'acétate d'éthyle et de méthanol (mélange 49/49/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³.
- 5 Les fractions 29 à 47 sont réunies, puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,4 g de 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2 carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune.

- Le 7,8-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :
- 10

Une suspension de 35 g de 7,8-difluoro-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 31,8 g de carbonate de potassium dans 350 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée sous agitation à une température de 90°C pendant 3 heures. Après refroidissement à 50°C on ajoute 65 g d'iodure de méthyle; le mélange est chauffé à 90°C pendant 3 heures. Après refroidissement à 15 20°C, l'insoluble est essoré, lavé par 4 fois 100 cm³ d'eau, 3 fois 100 cm³ d'éthanol et 2 fois 100 cm³ de diéthyl éther. On obtient 25,5 g de la 7,8-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 320°C.

- 20 Le 7,8-difluoro-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :

Une suspension de 16 g de 7,8-difluoro-3-quinolylaminométhylènemalonate d'éthyle dans 110 cm³ de diphenyl éther est chauffée sous agitation à une température de 235°C pendant 30 minutes. Après refroidissement à 50°C, on ajoute 250 cm³ d'hexane; le mélange est refroidi à 10°C. Le précipité obtenu est essoré et lavé par 25 3 fois 150 cm³ de diéthyl éther. On obtient 12,9 g d'un solide rose fondant à 307°C.

Le 7,8-difluoro-3-quinolylaminométhylènemalonate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :

A une suspension de 8,9 g de 3-amino-7,8-difluoro-quinoléine dans 50 cm³ de toluène on ajoute 11,5 g d'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle. On chauffe sous agitation à une température de 110°C pendant 8 heures. On concentre à sec sous pression réduite (5,2 kPa); le produit isolé est repris sous agitation par 150 cm³ de diisopropyl éther, essoré et lavé par 2 fois 100 cm³ du même solvant. On obtient 16,1 g d'un produit sous forme de cristaux blancs fondant à 164°C.

La 3-amino-7,8-difluoro-quinoléine peut être obtenu de la façon suivante :

On traite 7,8 g de 7,8-difluoro-quinoléine-3-carboxamide avec une solution aqueuse d'hypobromite de sodium obtenue par addition de 6,4 g de brome à 118 cm³ d'une solution aqueuse de soude 2N. Le produit après traitement est dissous dans 600 cm³ de diéthyl éther; les extraits organiques sont lavés par 3 fois 50 cm³ d'eau puis séchés sur sulfate de sodium en présence de 2 g de noir animal. On isole 4,9 g de 3-amino-7,8-difluoro-quinoléine sous la forme de cristaux blancs fondant à 161°C.

La 7,8-difluoro-quinoléine-3-carboxamide peut être obtenue de la façon suivante :

A une suspension de 15,5 g d'acide 7,8-difluoro-quinoléine-3-carboxylique dans 100 cm³ de chloroforme on ajoute 51 g de chlorure de thionyle et 3 gouttes de diméthylformamide. Le produit isolé est mis en suspension dans 300 cm³ de dichlorométhane et traité comme à l'exemple 2. On obtient ainsi 14,8 g de 7,8-difluoro-quinoléine-3-carboxamide sous forme de cristaux blancs fondant à 250°C.

L'acide 7,8-difluoro-quinoléine-3-carboxylique peut être obtenu de la façon suivante

Une suspension de 17,6 g de 7,8-difluoroquinoléine-3-carboxylate diéthyle dans un mélange de 100 cm³ d'éthanol et de 90 cm³ de potasse 1N est agitée 1 heure à une température de 60°C. Après concentration sous pression réduite (5,2 kPa) le résidu est dissous dans 400 cm³ d'eau; l'insoluble est essoré et les extraits alcalins sont neutralisés par 91 cm³ de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité obtenu par filtration est lavé par 3 fois 50 cm³ d'eau et séché sous vide à 50°C. On obtient 14,3 g d'acide 7,8-difluoro-quinoléine-3-carboxylique sous forme de cristaux blancs fondant à 275°C.

Le 7,8-difluoroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :

Une solution de 21,9 g de 4-chloro- 7,8-difluoroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle dans 300 cm³ d'éthanol en présence de 8,8 g de triéthylamine et de 2,2 g de palladium à 5% sur charbon est hydrogénée à pression atmosphérique pendant 1 heure. Le résidu solide obtenu est recristallisé dans 300 cm³ d'hexane. On obtient 17,6 g de 7,8-difluoroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 118°C.

Le 4-chloro-7,8-difluoroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle peut être préparé de la façon suivante :

Une suspension de 26 g de 7,8-difluoro-4-oxo-quinoléine-3-carboxylate d'éthyle dans 212 g d'oxychlorure de phosphore est chauffée à 95°C pendant 4 heures sous agitation. Après traitement, on obtient 27,3 g de 4-chloro-7,8-difluoroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide blanc fondant à 114°C.

Le 7,8-difluoro-4-oxo-quinoléine-3-carboxylate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :

Une suspension de 32,7 g de 2,3-difluorophénylaminométhylènemalonate d'éthyle dans 220 cm³ de diphenyl éther est chauffée sous agitation à une température de 235°C pendant 2,5 heures. Après refroidissement à 50°C on ajoute 250 cm³ d'hexane. Le mélange est refroidi à 10°C; le précipité obtenu est essoré et lavé par 3 fois 200 cm³ de diéthyl éther. On obtient 26,2 g de 7,8-difluoro-4-oxo-quinoléine-3-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide blanc fondant à 270°C.

Le 2,3-difluorophénylaminométhylènemalonate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :

Un mélange de 15,1 g de 2,3-difluoro-aniline et de 26 g d'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle est chauffé sous agitation à une température de 115°C pendant 2,5 heures. Après refroidissement le solide obtenu est recristallisé dans

200 cm³ d'hexane. On obtient 32,7 g de 2,3-difluorophénylaminométhylènemalonate d'éthyle sous la forme de cristaux blancs fondant à 97°C.

Exemple 5

L'acide 9-(3,3-diméthylpipéridino)-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f]-
5 [1,7]-naphtyridine-2-carboxylique peut être préparé de la façon suivante :

A une suspension de 0,83 g de 9-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl)-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 15 cm³ d'éthanol et 15 cm³ d'eau, sont ajoutés, sous agitation, 2,3 cm³ de potasse aqueuse 1N. Le mélange est chauffé 2 heures à environ 100°C. La solution est
10 acidifiée par addition de 2,3 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 1N. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé par trois fois 10 cm³ d'eau, trois fois 10 cm³ d'éthanol et trois fois 10 cm³ de diéthyl éther. Le solide est séché à environ 50°C sous pression de 1 kPa pendant 4 heures. On obtient 0,75 g d'acide 9-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl)-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphty-
15 ridine-2-carboxylique sous forme d'un solide jaune fondant vers 292-295°C.

Le 9-(3,3-diméthylpipéridino)-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et le 8-(3,3-Diméthylpipéridino)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peuvent être obtenu de la façon suivante :

20 Une suspension de 2 g de 8-9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 3,23 cm³ de 3,3-diméthyl-pipéridine dans 40 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée à une température voisine de 80°C pendant 72 heures. Après refroidissement à environ 20°C, 200 cm³ d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. Le précipité obtenu est essoré et lavé par 25 cm³
25 d'eau. Le solide est repris par 100 cm³ de dichlorométhane, l'eau résiduelle décantée; la solution organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. On obtient 2,67 g d'un mélange contenant le 9-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl)-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et le 8-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl)-9-fluoro-4-méthyl-1-

oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle. Ce mélange est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (granulométrie 20-45 μm , diamètre 10 cm, hauteur 60 cm) sous pression de 80 kPa en éluant par un mélange à 99% de dichlorométhane et 1% de méthanol et en fractionnant par 70 cm^3 . Après concentration des fractions 16 à 39 sous pression réduite (5 kPa) à environ 50°C, on obtient 0,85 g de 9-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl)-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune fondant vers 218-220°C.

Après concentration sous pression réduite (5 kPa) à environ 50°C des fractions 104 à 216, on obtient 0,5 g de 8-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune fondant à environ 198-200°C.

Le 8-9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu comme décrit à l'exemple 2.

15 **Exemple 6**

L'acide 8-(-3,3-diméthylpipéridino)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique peut être préparé de la façon suivante :

A une suspension de 0,5 g de 8-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 15 cm^3 d'éthanol et 15 cm^3 d'eau, sont ajoutés, sous agitation, 1,4 cm^3 de potasse aqueuse 1N. Le mélange est porté à environ 100°C pendant une heure. La suspension obtenue est acidifiée par addition de 1,4 cm^3 d'acide chlorhydrique aqueux 1N. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé par trois fois 10 cm^3 d'eau, trois fois 10 cm^3 d'éthanol et trois fois 10 cm^3 d'éther. Le solide est séché à environ 80°C sous 1 kPa pendant 4 heures. On obtient 0,38 g d'acide 8-(-3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique sous forme d'un solide jaune fondant avec décomposition à environ 286-7°C.

La préparation du 8-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle a été décrite dans l'exemple 5.

Exemple 7

- 5 L'acide-7-fluoro-8-[4-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique peut être obtenu de la façon suivante :

Une suspension agitée de 1,0 g de 7-fluoro-8-[4-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylate
10 d'éthyle dans 20 cm³ d'acide acétique à 100% et 2 cm³ d'acide chlorhydrique à 37% est chauffée au voisinage de 110°C pendant 7 heures. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite (20 kPa), le résidu est repris par trois fois 30 cm³ d'eau à environ 80°C.

L'insoluble est essoré, puis lavé par 3 fois avec 30 cm³ d'eau, 3 fois avec 30 cm³
15 d'éthanol et enfin 3 fois avec 20 cm³ de diéthyl éther. On obtient 0,79 g d'acide-7-fluoro-8-[4-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipérazine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylique, sous forme d'un solide jaune fondant à plus de 300°C.

Le 7-fluoro-8-[4-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipérazine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être préparé comme
20 suit :

Une suspension agitée de 3 g de 7,8-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 3,9 g de 1-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipérazine dans 30 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée à une température
25 voisine de 100°C pendant environ 100 heures. Le mélange réactionnel est traité avec 150 cm³ d'eau aux environs de 10°C et le précipité est repris par 100 cm³ de dichlorométhane, séché avec 10 g de sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (20 kPa). La poudre jaune obtenue est chromatographiée sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 80 cm),

- en éluant sous une pression de 1 bar d'argon par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (mélange 98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions 16 à 23 sont réunies, puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide jaune obtenu est lavé par 10 cm³ de diéther, filtré et séché. On obtient
- 5 1,1 g de 7-fluoro-8-[4-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipérazine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune fondant à une température voisine de 290°C.

Le 7,8-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle est préparé comme décrit à l'exemple 4.

- 10 La 1-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipérazine est préparée selon la méthode décrite dans les brevets DE 1019308 et US 2,830,056.

Exemple 8

- L'acide 8-fluoro-7-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique peut être préparé de la
- 15 façon suivante :

- A une suspension de 0,46 g de 8-fluoro-7-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 5 cm³ d'éthanol et 4 cm³ d'eau, sont ajoutés, sous agitation, 1,02 cm³ de potasse aqueuse 1N. Le mélange est porté à environ 80°C pendant
- 20 2 heures puis évaporé à sec. Le résidu est dissous dans 20 cm³ d'eau, la phase aqueuse est lavée par 20 cm³ de dichlorométhane, acidifiée par 0,06 cm³ d'acide acétique, puis extraite par 3 fois 50 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (20 kPa). Le résidu obtenu est lavé 2 fois par 5 cm³ de diisopropyl éther et séché. On obtient 0,22 g
- 25 d'acide 8-fluoro-7-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylique sous forme d'un solide jaune fondant à 245°C.

Le 8-fluoro-7-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et le 7-fluoro-8-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peuvent être obtenus de la façon
5 suivante :

Une suspension de 2,23 g de 7-8-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle, de 3 g de chlorhydrate de 4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridine et de 3 cm³ de triéthylamine dans 20 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée à une température voisine de 100°C pendant
10 24 heures, puis on ajoute à nouveau 3 g de chlorhydrate de 4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridine et 3 cm³ de triéthylamine dans 5 cm³ de diméthylsulfoxyde et on chauffe à une température voisine de 100°C pendant 72 heures . Après refroidissement à environ 20°C, le milieu réactionnel est filtré, le filtrat est traité par 100 g de glace pilée puis 100 cm³ d'eau, puis extrait par 200 cm³
15 de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. On obtient 3,93 g d'un mélange de 8-Fluoro-7-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 7-fluoro-8-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-
20 dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle. Ce mélange est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (granulométrie 20-45 µm, diamètre 5,1 cm, poids de silice 393 g) sous 50 kPa d'argon en éluant par un mélange à 98% de dichlorométhane et 2% d'éthanol et en fractionnant par 50 cm³. Après concentration des fractions 55 à 66 sous pression réduite (5 kPa) à environ 50°C, on obtient 0,34 g
25 de 8-fluoro-7-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune fondant vers 122°C.

Après concentration sous pression réduite (5 kPa) à environ 50°C des fractions 112 à 149, on obtient 0,3 g de 7-fluoro-8-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-

pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune fondant à plus de 260°C.

Le 7-8-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle est obtenu comme décrit dans l'exemple 4.

5 **Exemple 9**

L'acide 7-fluoro-8-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique peut être préparé de la façon suivante :

A une suspension de 0,39 g de 7-fluoro-8-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 4,5 cm³ d'éthanol et 3,5 cm³ d'eau, sont ajoutés, sous agitation, 0,86 cm³ de potasse aqueuse 1N. Le mélange est porté à environ 80°C pendant 3 heures, puis après refroidissement on ajoute 20 cm³ d'eau, puis on acidifie par 0,05 cm³ d'acide acétique. Le précipité est filtré, essoré, lavé par 2 cm³ d'isopropanol puis 2 fois par 2 cm³ de diisopropyl éther et séché. On obtient 0,25 g d'acide 7-fluoro-8-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique sous forme d'un solide jaune fondant au dessus de 260°C.

Le 7-fluoro-8-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 8.

Exemple 10

L'acide 9-[2-anilinométhyl-(2S)-pyrrolidino]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique peut être préparé de la façon suivante :

A une suspension de 0,66 g de (S)-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(2-phénylaminométhyl-pyrrolidin-1-yl)-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 15 cm³ d'éthanol et 10 cm³ d'eau, sont ajoutés, sous

- agitation, 3,4 cm³ de potasse aqueuse 1N. Le mélange est porté à environ 100°C pendant 24 heures. La suspension obtenue est acidifiée par addition de 3,4 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 1N. Après refroidissement, le solide est essoré et lavé par trois fois 50 cm³ d'eau et séché à environ 100°C pendant 4 heures sous pression de 1 kPa.
- 5 On obtient 1 g d'acide (S)-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(2-phénylaminométhyl-pyrrolidin-1-yl)-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique sous forme d'un solide orange fondant vers 250°C.

Le 9-[2-anilinométhyl-(2S)-pyrrolidino]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :

- 10 Une suspension de 2,4 g de 8-9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 3,25 g de (S)-2-(phénylaminométhyl)-pyrrolidine dans 50 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée à une température voisine de 80°C pendant 96 heures. Après refroidissement à environ 20°C, 200 cm³ d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. Le précipité obtenu est
- 15 essoré et lavé par 25 cm³ d'eau. Le solide (3,4 g) est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (granulométrie 20-45µm, diamètre 4cm, hauteur 40 cm) sous 80 kPa en éluant par un mélange à 99% de dichlorométhane et 1% d'éthanol et en fractionnant par 30 cm³. Après concentration des fractions 40 à 60 sous pression réduite (5 kPa) à environ 50°C, on obtient 1,5 g d'un solide qui après une
- 20 recristallisation dans 100 cm³ d'isopropanol, produit 1,3 g de (S)-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(2-phénylaminométhyl-pyrrolidin-1-yl)-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune fondant vers 170°C.

Le 8-9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu comme décrit à l'exemple 2.

25 **Exemple 11**

L'acide 9-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]-naphtyridine-2-carboxylique peut être préparé de la façon suivante :

Une suspension agitée de 0,68 g de 9-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-4-trifluorométhylacétyl-pipérazin-1-yl]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f]-[1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 6,8 cm³ d'eau, 20,4 cm³ d'éthanol et 2,95 cm³ de potasse aqueuse 1N est chauffée au voisinage de 100°C pendant 4 heures.

- 5 L'éthanol est chassé sous pression réduite (5 kPa) à environ 50°C, on ajoute à la solution obtenue 100 cm³ d'eau, on filtre puis le filtrat est acidifié par 2 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N.

Après chauffage 1 heure à 65 °C puis refroidissement, l'insoluble est essoré, puis lavé par 3 fois avec 20 cm³ d'eau, 3 fois 20 cm³ d'éthanol, 3 fois 30 cm³ de pentane.

- 10 Après séchage, on obtient 0,46 g d'acide 9-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique, sous forme d'un solide fondant à 280°C.

- Le 9-[3-(4-Benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-4-trifluorométhylacétyl-pipérazin-1-yl]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle
15 peut être obtenu de la façon suivante :

Une suspension de 2,38 g de 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7] naphthyridine-2-carboxylate d'éthyle, de 2,23 g de 2-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazine, et de 12,6 cm³ de triéthylamine dans 50cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée à une température voisine de 90°C pendant 170 heures.

- 20 Le mélange refroidi est versé sur 500 cm³ d'eau glacée, sous agitation. L'insoluble est extrait par 5 fois 100 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. Le résidu obtenu (3,66 g) est dissous dans 70 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à cette solution 4,3 cm³ d'anhydride trifluoroacétique et le mélange réactionnel
25 est agité 24 heures à température ambiante. On ajoute ensuite 5 g d'hydrogénocarbonate de sodium, 100 cm³ d'eau et on extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies puis après séchage sur sulfate de magnésium on concentre sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. Le résidu obtenu est purifié trois fois par chromatographie sur une colonne de gel de silice

(granulométrie 0,04-0,063; diamètre 6 cm, hauteur 40 cm) sous 50 kPa d'argon, en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (99/1 en volumes) . Après concentration à sec sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C des fractions les moins polaires, on obtient 0,69 g de 9-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-4-trifluorométhylacétyl-pipérazin-1-yl]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f]-[1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune fondant à 154°C.

Le 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2.

10 **Exemple 12**

L'acide 8-fluoro-9-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)pipéridino]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f]-[1,7]naphtyridine-2-carboxylique peut être préparé de la façon suivante :

Une suspension agitée de 1,09 g de 8-fluoro-9-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipéridine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 8 cm³ d'eau, 10 cm³ d'éthanol et 2,4 cm³ d'une solution aqueuse de potasse 1N est chauffée au voisinage de 100°C pendant 1 heure et 30 minutes. La solution obtenue est acidifiée à cette même température par 2,5 cm³ d'une solution aqueuse d'acide acétique 1N.

Après refroidissement, l'insoluble est essoré, puis lavé par 2 fois avec 10 cm³ d'eau, 1 fois 5 cm³ d'éthanol, 2 fois 5 cm³ de diéthyl éther. Après une recristallisation dans 5 cm³ de diméthylformamide, on obtient 0,72 g d'acide 8-fluoro-9-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylique, sous forme d'un solide jaune fondant à 300°C.

Le 8-fluoro-9-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)pipéridino]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :

Une suspension de 3,7 g de chlorhydrate de 4[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinol dans 50 cm³ de diméthylsulfoxyde est agitée à une température voisine de 25°C avec 2,8 cm³ de triéthylamine, pendant 10 minutes. Après addition de 2 g de 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle, on chauffe le mélange à 100°C pendant 170 heures.

Le mélange refroidi est versé sur environ 150 cm³ d'eau glacée, sous agitation. L'insoluble est extrait par respectivement 200, 100, 50 cm³ de dichlorométhane. Après refroidissement des phases organiques, le précipité obtenu est filtré. Le filtrat est lavé par 2 fois 200cm³ d'eau, puis séché sur sulfate de magnésium, concentré sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063; diamètre 6 cm, hauteur 40 cm) à pression atmosphérique, en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 45 à 60 sont concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. Après lavage par 20 cm³ de diéthyl éther, et essorage, on obtient 1,10 g de 8-fluoro-9-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide jaune fondant à 262°C.

Le 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2.

20 Exemple 13

L'acide 8-fluoro-9-[4-(3-méthoxyphényl)-3-méthylpipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique peut être préparé de la façon suivante :

A une suspension de 1 g de 8-fluoro-9-[4-(3-méthoxy-phényl)-3-méthyl-pipérazine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 10 cm³ d'éthanol et 20 cm³ d'eau chauffée à une température voisine de 50°C, sont ajoutés, sous agitation, 2,4 cm³ de potasse aqueuse 1N. Le mélange est porté au voisinage de 100°C pendant 2heures et 30 minutes.

La solution obtenue est acidifiée à 100°C par 2,5 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Après refroidissement, l'insoluble est essoré puis lavé par 2 fois avec 10 cm³ d'eau. Après dissolution du solide obtenu dans environ 150 cm³ de dichlorométhane, puis décantation de l'eau résiduelle, la solution est séchée sur sulfate
5 de magnésium, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. Le solide obtenu est repris dans environ 30 cm³ de diéthyl éther, essoré, séché à l'air. On obtient 0,88 g d'acide 8-fluoro-9-[4-(3-méthoxy-phényl)-3-méthyl-pipérazine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylique, sous forme d'un solide jaune fondant à 285°C.

10 Le 8-Fluoro-9-[4-(3-méthoxyphényl)-3-méthylpipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :

Une suspension de 2 g de 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle, et de 2,85 g de 1-(3-méthoxy-phényl)-2-
15 méthyl-pipérazine dans 50 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée sous agitation, à une température voisine de 100°C. Au bout de 230 heures, on ajoute 1,45 g supplémentaires de 1-(3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-pipérazine.

Après 170 heures de chauffage, le mélange est refroidi puis versé sur environ 200 cm³ d'eau glacée. L'insoluble est essoré, lavé 2 fois avec 20 cm³ d'eau. Après
20 dissolution du solide obtenu dans 50 cm³ de dichlorométhane, la solution obtenue est lavée une fois avec 25 cm³ d'eau, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063mm; diamètre 6 cm, hauteur 50 cm) à pression atmosphérique, en éluant par un mélange de
25 dichlorométhane et d'éthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 50 à 70 sont concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. On obtient 1 g de 8-fluoro-9-[4-(3-méthoxy-phényl)-3-méthyl-pipérazine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune fondant à 226°C.

Le 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2.

Exemple 14

L'acide 9-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylique peut être préparé de la façon suivante :

Une suspension agitée de 1,47 g de 9-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 25 cm³ d'éthanol, 3,60 cm³ de potasse aqueuse 1N et 15 cm³ d'eau est chauffée au voisinage de 100°C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est filtré, évaporé à sec, le résidu est mis en suspension dans 100 cm³ d'eau, acidifié par 3,5 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, on additionne 10 cm³ d'éthanol, on chauffe à 100°C et on filtre à chaud. Le résidu est lavé par 3 fois 25 cm³ d'eau, puis par 10 cm³ d'éthanol. On obtient 0,98 g d'acide 9-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylique sous forme d'un solide jaune fondant à 325°C.

Le 9-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :

Une suspension agitée de 2,5 g de 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 2,6 g de 2-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazine dans 45 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée à une température voisine de 100°C pendant environ 100 heures. Le mélange réactionnel est traité avec 400 cm³ d'eau, filtré. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,5 cm, hauteur 45 cm), en éluant sous une pression de 120 kPa d'argon par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (mélange 92/8 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 37 à 80 sont réunies, puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient

1,61 g de 9-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un solide jaune fondant à 290°C.

Le 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2.

Exemple 15

L'acide-9-fluoro-8-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique peut être préparé de la façon suivante :

Une suspension de 0,70 g de 9-fluoro-8-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 250 cm³ d'éthanol à 40% et 4 cm³ d'une solution aqueuse de potasse 1N est chauffée sous agitation pendant 8 heures à une température de 80°C. Après refroidissement à une température de 60°C, on élimine le léger insoluble par filtration. La solution est neutralisée par 4,1 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N; l'insoluble formé est essoré, lavé par 3 fois 20 cm³ d'eau et 2 fois 20 cm³ d'éthanol et séché sous vide à 100°C. On obtient 0,56 g d'acide 9-fluoro-8-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique sous forme de cristaux jaunes fondant à 346°C.

Le 9-fluoro-8-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :

Une suspension de 1,5 g de 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 1,7 g de 1-(4-fluorophényl)pipérazine dans 30 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffée sous agitation à une température de 90°C pendant 4 jours. Après refroidissement à 20°C le mélange est versé dans 150 cm³ d'eau glacée. On extrait par 3 fois 150 cm³ de dichlorométhane; les extraits organiques sont lavés par 3 fois 100 cm³ d'eau et séchés sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration sous pression réduite (5,2 kPa)

le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (0,06-0,20 mm). On élue en recueillant des fractions de 200 cm³ par 7,8 litres d'un mélange de dichlorométhane-éthanol (97-3) en volume. Les fractions comprises entre 5,6 et 7,8 litres sont concentrées sous pression réduite (5,2 kPa). On obtient 0,77 g de 9-fluoro-8-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazine-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]-naphthyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme de cristaux jaunes fondant à 300°C.

Le 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2.

Exemple 16

10 L'acide-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-8-pyrrolidinyl-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylique peut être préparé de la façon suivante :

Une suspension de 0,8 g de 9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-8-pyrrolidinyl-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 60 cm³ d'éthanol aqueux à 50% et 2,8 cm³ d'une solution aqueuse de potasse 1N est chauffée sous agitation 2 heures à une température de 70°C. Après concentration sous pression réduite (5,2 kPa) à 60°C le résidu est dissous dans 100 cm³ d'eau; on élimine le léger insoluble par filtration. La solution obtenue est neutralisée par 2,8 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. L'insoluble formé est essoré, lavé par 3 fois 20 cm³ d'eau, 2 fois 15 cm³ d'éthanol et séché sous vide à 100°C. On obtient 0,65 g d'acide 9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-8-pyrrolidinyl-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylique sous forme de cristaux jaunes fondant à 365°C.

Le 9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-8-pyrrolidinyl-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu de la façon suivante :

Une suspension de 2 g de 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 1,1 g de pyrrolidine dans 40 cm³ de diméthylformamide est chauffée sous agitation à une température de 70°C pendant 8 heures. Après refroidissement à 20°C, le mélange est versé dans 150 cm³ d'eau glacée. L'insoluble est essoré, lavé par 3 fois 30 cm³ d'eau, et dissout dans

- 300 cm³ de dichlorométhane; on décante l'eau résiduelle. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium; après filtration et concentration sous pression réduite (5,2 kPa) le produit obtenu est purifié par chromatographie sur 180 g de gel de silice (0,06-0,20 mm). On élue en recueillant des fractions de 150 cm³ par 3,6 litres d'un mélange de dichlorométhane-éthanol (97-3) en volume et par 6 litres d'un mélange de dichlorométhane-éthanol (94-6) en volume. Les fractions obtenues de ce dernier mélange sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 0,85 g de 9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-8-pyrrolidiny-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'un produit jaune fondant à 270°C.
- 10 Le 8,9-difluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2.

Exemple 17 :

De façon tout à fait analogue aux méthodes exposées dans les exemples ci-avant, on peut aussi préparer les dérivés suivants, qui sont tout particulièrement intéressants :

- 15 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)-pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
 l'acide-8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)pipérazin-1-yl]-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
 l'acide-8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)pipérazin-1-yl]-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique;
 20 l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
 l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
 25 l'acide 8-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
 l'acide 8-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,

- l'acide 7-fluoro-8-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide-8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-1,4-
- 10 dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 15 l'acide 8-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-4-méthyl-1-oxo-1,4-
- 20 dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-(1,3,3-triméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-1,4-
- 30 dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,

- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 10 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 15 l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 20 l'acide 8-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 7-fluoro-8-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[3,3-diméthylpipéridino]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 30

- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[3,3-diméthylpipéridino]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo
[f] [1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide-8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[3,3-diméthylpipéridino]-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[3,3-diméthylpipéridino]-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[3,3-diméthylpipéridino]-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-[3,3-diméthylpipéridino]-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
10 naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-[3,3-diméthylpipéridino]-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 7-fluoro-8-[3,3-diméthylpipéridino]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- 15 l'acide 7-fluoro-8-[3,3-diméthylpipéridino]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-
méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-
20 éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-
1-yl]-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-
yl]-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-
yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-9-fluoro-4-méthyl-1-
oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-9-fluoro-4-éthyl-1-
30 oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,

- l'acide 7-fluoro-8-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipéridin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[2-anilinométhyl-(2S)-pyrrolidino]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[2-anilinométhyl-(2S)-pyrrolidino]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide-8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[2-anilinométhyl-(2S)-pyrrolidino]-1,4-dihydro-
- 10 benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[2-anilinométhyl-(2S)-pyrrolidino]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[2-anilinométhyl-(2S)-pyrrolidino]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 15 l'acide 8-[2-anilinométhyl-(2S)-pyrrolidino]-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-[2-anilinométhyl-(2S)-pyrrolidino]-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[2-anilinométhyl-(2S)-pyrrolidino]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-
- 20 benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[2-anilinométhyl-(2S)-pyrrolidino]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-
- 30 yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,

- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[3-(4-benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 10 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-méthoxyphényl)-3-méthylpipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-méthoxyphényl)-3-méthylpipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 15 l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[4-(3-méthoxyphényl)-3-méthylpipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[4-(3-méthoxyphényl)-3-méthylpipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[4-(3-méthoxyphényl)-3-méthylpipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 20 l'acide 8-[4-(3-méthoxyphényl)-3-méthylpipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-[4-(3-méthoxyphényl)-3-méthylpipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 7-fluoro-8-[4-(3-méthoxyphényl)-3-méthylpipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[4-(3-méthoxyphényl)-3-méthylpipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 30

- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 10 l'acide 8-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 15 l'acide 7-fluoro-8-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 20 l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 30

- l'acide 7-fluoro-8-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[4-(4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(pyrrolidinyl)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(pyrrolidinyl)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-benzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- 10 l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-(pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-benzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-(pyrrolidinyl)-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- 15 l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-(pyrrolidinyl)-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-(pyrrolidinyl)-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-(pyrrolidinyl)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- 20 l'acide 7-fluoro-8-(pyrrolidinyl)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(3,3-diméthyl pyrrolidinyl)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(3,3-diméthyl pyrrolidinyl)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(3,3-diméthyl pyrrolidinyl)-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-(3,3-diméthyl pyrrolidinyl)-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
- 30

- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-(3,3-diméthyl pyrrolidiny)-1,4-dihydrobenzo[f]
[1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-(3,3-diméthyl pyrrolidiny)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-(3,3-diméthyl pyrrolidiny)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f]
[1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-(3,3-diméthyl pyrrolidiny)-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- 10 l'acide 7-fluoro-8-(3,3-diméthyl pyrrolidiny)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f]
[1,7] naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 7-fluoro-8-(3,3-diméthyl pyrrolidiny)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(3-hydroxy pyrrolidiny)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-
benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 15 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(3-hydroxy pyrrolidiny)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydro-
benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(3-hydroxy pyrrolidiny)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- 20 l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-(3-hydroxy pyrrolidiny)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-(3-hydroxy pyrrolidiny)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-(3-hydroxy pyrrolidiny)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 8-(3-hydroxy pyrrolidiny)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
l'acide 8-(3-hydroxy pyrrolidiny)-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- 30 l'acide 7-fluoro-8-(3-hydroxy pyrrolidiny)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,

- l'acide 7-fluoro-8-(3-hydroxy pyrrolidiny)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(pipéridiny)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(pipéridiny)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(pipéridiny)-1,4-dihydrobenzo [f] [1,7] naphty-
ridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-(pipéridiny)-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphtyridine-
10 2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-(pipéridiny)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7] naphty-
ridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-(pipéridiny)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7] naphtyridine-
2-carboxylique,
- 15 l'acide 8-(pipéridiny)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7] naphty-
ridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-(pipéridiny)-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7] naphtyridine-
2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-(pipéridiny)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7] naphty-
20 ridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-(pipéridiny)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7] naphtyridine-
2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(3-hydroxy pipéridiny)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-
benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(3-hydroxy pipéridiny)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydro-
benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(3-hydroxy pipéridiny)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-(3-hydroxy pipéridiny)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
30 naphtyridine-2-carboxylique,

- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-(3-hydroxy pipéridinyl)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-(3-hydroxy pipéridinyl)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-(3-hydroxy pipéridinyl)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-(3-hydroxy pipéridinyl)-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-(3-hydroxy pipéridinyl)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]
10 naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-(3-hydroxy pipéridinyl)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(4,4-diméthyl pipéridinyl)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydro-
benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 15 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(4,4-diméthyl pipéridinyl)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydro-
benzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(4,4-diméthyl pipéridinyl)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-(4,4-diméthyl pipéridinyl)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
20 naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-(4,4-diméthyl pipéridinyl)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-(4,4-diméthyl pipéridinyl)-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 8-(4,4-diméthyl pipéridinyl)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-(4,4-diméthyl pipéridinyl)-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-(4,4-diméthyl pipéridinyl)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7]
30 naphtyridine-2-carboxylique,

- l'acide 7-fluoro-8-(4,4-diméthyl pipéridinyl)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f] [1,7] naphthyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3,4-difluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3,4-difluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphthyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-[4-(3,4-difluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphthyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[4-(3,4-difluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-1,4-dihydro-
10 benzo[f][1,7] naphthyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[4-(3,4-difluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphthyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[4-(3,4-difluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphthyridine-2-carboxylique,
- 15 l'acide 8-[4-(3,4-difluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphthyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-[4-(3,4-difluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphthyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[4-(3,4-difluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-
20 dihydrobenzo[f][1,7] naphthyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[4-(3,4-difluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7] naphthyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-hydroxy-4-(4-fluorophényl)-pipéridinyl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-hydroxy-4-(4-fluorophényl)-pipéridinyl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-[4-hydroxy-4-(4-fluorophényl)-pipéridinyl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-[4-hydroxy-4-(4-fluorophényl)-pipéridinyl]-1,4-
30 dihydrobenzo[f][1,7]naphthyridine-2-carboxylique,

- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-[4-hydroxy-4-(4-fluorophényl)-pipéridinyl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-[4-hydroxy-4-(4-fluorophényl)-pipéridinyl]-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 5 l'acide 8-[4-hydroxy-4-(4-fluorophényl)-pipéridinyl]-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-[4-hydroxy-4-(4-fluorophényl)-pipéridinyl]-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-[4-hydroxy-4-(4-fluorophényl)-pipéridinyl]-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 10 l'acide 7-fluoro-8-[4-hydroxy-4-(4-fluorophényl)-pipéridinyl]-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(4-hydroxy 4-méthyl pipéridinyl)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 15 l'acide 8-chloro-7-fluoro-9-(4-hydroxy 4-méthyl pipéridinyl)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-9-(4-hydroxy 4-méthyl pipéridinyl)-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-9-(4-hydroxy 4-méthyl pipéridinyl)-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 20 l'acide 8-fluoro-4-méthyl-1-oxo-7-(4-hydroxy 4-méthyl pipéridinyl)-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-fluoro-4-éthyl-1-oxo-7-(4-hydroxy 4-méthyl pipéridinyl)-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 25 l'acide 8-(4-hydroxy 4-méthyl pipéridinyl)-9-fluoro-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 8-(4-hydroxy 4-méthyl pipéridinyl)-9-fluoro-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- l'acide 7-fluoro-8-(4-hydroxy 4-méthyl pipéridinyl)-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,
- 30 l'acide 7-fluoro-8-(4-hydroxy 4-méthyl pipéridinyl)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique,

l'acide 7-fluoro-8-(4-hydroxy 4-méthyl pipéridinyl)-4-éthyl-1-oxo-1,4-dihydro-benzo[f][1,7] naphtyridine-2-carboxylique.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques utilisables en médecine humaine ou vétérinaire qui contiennent comme produit actif au moins un produit de formule générale (I) à l'état pur (sous forme libre ou sous forme
5 de sel) ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables. Ces compositions peuvent être utilisées par voie topique.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes,
10 des pommades, des gels, des lotions, des liniments ou des aérosols. Il peut s'agir également de compositions solides pulvérulentes.

Lorsque les compositions sont des crèmes, des pommades ou des gels, ces compositions peuvent être par exemple des pommades hydrophiles contenant par exemple des polyéthylèneglycols et des quantités appropriées d'eau, des pommades
15 hydrophobes contenant par exemple de la vaseline, de la paraffine, de la paraffine liquide, des huiles végétales ou des graisses animales, des glycérides synthétiques, des cires ou des polyalkylsiloxanes liquides, elles peuvent être également des crèmes hydrophiles contenant notamment des agents émulsifiants huile dans eau comme par exemple des savons de sodium ou de triéthanolamine, des alcools gras, des alcools
20 gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau dans huile, ou des crèmes hydrophobes contenant notamment des agents émulsifiants eau dans huile tels que la graisse de laine, les esters de sorbitannes, les monoglycérides, elles peuvent être aussi des gels hydrophiles à base d'eau, d'alcool, de glycérol ou de propylène glycol gélifiés, ou des gels hydrophobes
25 comprenant de la paraffine liquide additionnée de polyéthylène, des huiles grasses gélifiées par l'oxyde de silicium colloïdal ou des savons d'aluminium ou de zinc.

A titre d'exemple, lorsque les compositions sont des aérosols, pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine ou vétérinaire, les compositions selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement prophylactique ou curatif des infections cutané-muqueuses d'origine bactérienne à Gram-positif, en particulier le traitement curatif des infections cutanées à bactéries Gram positif et/ou le traitement préventif des infections à bactéries Gram positif multirésistantes. Notamment dans le traitement des infections associées à des plaies, des greffes ou des brûlures, dans le traitement des infections liées aux lésions de la peau, ou dans le traitement des impétigos et des furonculoses, ainsi également que pour la prévention de la contamination des voies nasales par les bactéries Gram-positif multirésistantes, et aussi pour la décontamination en vue d'éviter la dissémination de ces germes.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, le principe actif est contenu à 1 ou 2 % dans la formulation. Cette formulation est appliquée 2 à 3 fois par jour par voie topique.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition selon l'invention :

Exemple de composition :

On prépare selon les techniques habituelles une crème dosée à 2 % d'acide libre, ayant la composition suivante :

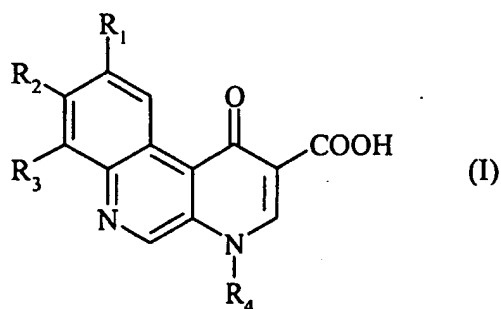
- acide 8-chloro-7-fluoro-9-[4-(3-fluoro-4-méthylphényl)pipérazin-1-yl]

-4-méthyl-1-oxo-1,4-dihydrobenzo[f][1,7]naphtyridine-2-carboxylique	2,52	mg
- cetomacrogol	30,0	mg
- alcool benzylique	3,0	mg
- eau ppi	100	mg

- 5 Par ailleurs, les produits de formule générale (I) peuvent également être utilisés comme agents de conservation ou de désinfection des matières organiques ou minérales. Notamment dans l'industrie des colorants, de matières grasses, du papier, du bois, des polymères ou encore dans l'industrie textile, l'industrie alimentaire ou le traitement des eaux. Il est également entendu que les compositions renfermant un
- 10 produit de formule générale (I) à l'état pur ou sous forme d'association avec des diluants ou adjuvants compatibles, entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

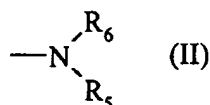
REVENDICATIONS

1. Dérivé de la benzo[f]naphtyridine de formule générale :



dans laquelle,

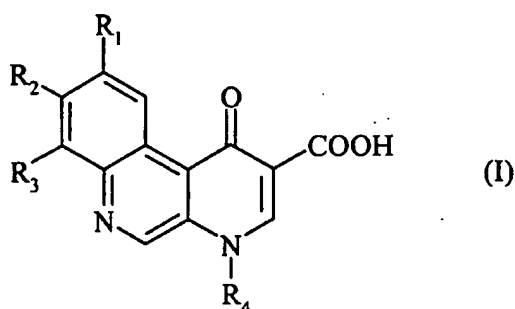
- 5 - R₁, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou bien un groupe de formule générale (II) :



- dans laquelle R₅ et R₆ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5, 6 ou 7 chaînons dont 2 atomes de carbone peuvent éventuellement
- 10 être liés entre eux par un pont contenant 1 ou 2 atomes de carbone, et contenant le cas échéant un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, ledit cycle pouvant en outre être substitué par un ou plusieurs radicaux phényle, phényle substitué (par un atome d'halogène, un radical alkyle, halogénoalkyle, alkyloxy, ou benzyloxy), benzyle, alkyle, hydroxy, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, ou
- 15 benzylaminoalkyle,
- étant entendu que l'un des substituants R₁, R₂ ou R₃ est nécessairement un groupe de formule générale (II) -NR₅R₆, et l'un au moins des deux autres représente un atome d'halogène, et

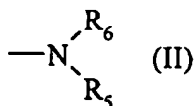
- R₄ représente un radical alkyle, fluoroalkyle, carboxyalkyle, cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, fluorophényle, difluorophényle, alkyloxy ou alkylamino, les radicaux alkyle cités ci-dessus étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- 5 sous ses formes stéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels métalliques, ses sels d'addition avec les bases azotées et ses sels d'addition avec les acides.

2. Dérivé de la benzo[f]naphthyridine selon la revendication 1, de formule générale :



dans laquelle :

- 10 - R₁, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou bien un groupe de formule générale (II) :



- dans laquelle R₅ et R₆ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 6 ou 7 chaînons dont 2 atomes de carbone peuvent éventuellement
- 15 être liés entre eux par un pont contenant 1 ou 2 atomes de carbone, et contenant le cas échéant un autre hétéroatome d'azote, ledit cycle pouvant en outre être substitué par un ou plusieurs radicaux phényle, phényle substitué (par un atome d'halogène, un radical alkyle, halogénoalkyle, alkyloxy, ou benzyloxy), ou alkyle,

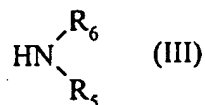
étant entendu que l'un des substituants R_1 , R_2 ou R_3 est nécessairement un groupe de formule générale (II), et l'un au moins des deux autres représente un atome d'halogène, et

- R_4 représente un radical alkyle ou fluoroalkyle,

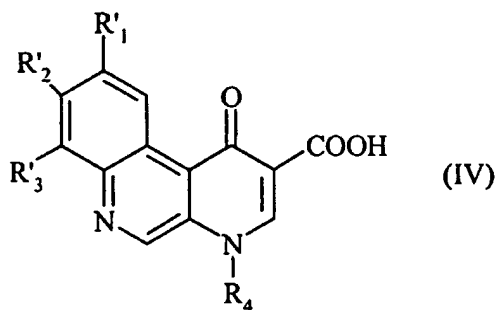
5 les radicaux alkyle cités ci-dessus étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone,

sous ses formes stéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels métalliques, ses sels d'addition avec les bases azotées et ses sels d'addition avec les acides.

3. Procédé de préparation d'un dérivé de la benzo[f]naphtyridine selon la
10 revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir une amine de formule générale :



dans laquelle R_5 et R_6 sont définis comme dans la revendication 1, sur un dérivé de benzo[f]naphtyridine de formule générale :

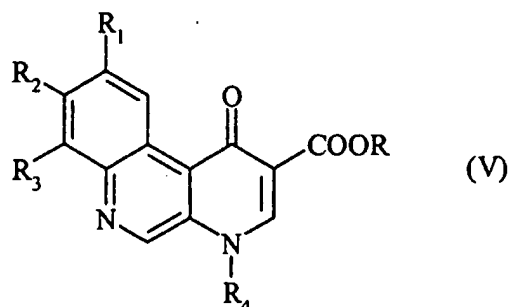


15 dans laquelle R_4 est défini comme dans la revendication 1 ou représente un radical alkylamino protégé, et R'_1 , R'_2 et R'_3 représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, étant entendu que deux au moins des substituants R'_1 , R'_2 et R'_3 sont des atomes d'halogène,

les atomes d'halogène cités ci-dessus étant choisis parmi le fluor, le chlore, le brome
20 ou l'iode,

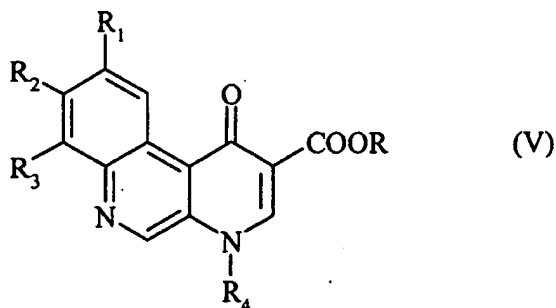
puis sépare les produits aminés ainsi obtenus pour sélectionner la structure souhaitée, et éventuellement transforme le produit obtenu en un sel.

4. Procédé de préparation d'un dérivé de la benzo[f]naphtyridine selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on transforme l'ester de formule générale :

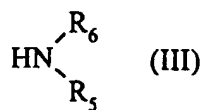


dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme dans la revendication 1 ou 2, R_4 est
 5 défini comme dans la revendication 1 ou 2 ou bien représente un radical alkylamino protégé et R représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, par toute méthode connue pour obtenir un acide à partir d'un ester, sans toucher au reste de la molécule, puis, le cas échéant, élimine le groupement protecteur du radical alkylamino, et/ou éventuellement prépare le sel du dérivé de
 10 benzo[f]naphtyridine obtenu.

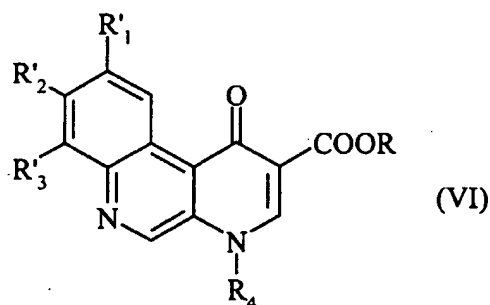
5. Procédé de préparation d'un dérivé de benzo[f]naphtyridine selon la revendication 4 caractérisé en ce que le dit ester de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme dans la revendication 1 ou 2, R_4 est
 15 défini comme dans la revendication 1 ou 2 ou bien représente un radical alkylamino protégé et R est défini comme dans la revendication 4, est obtenu par action d'une amine de formule générale :

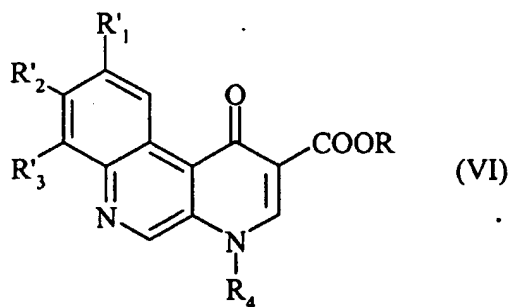


dans laquelle R_5 et R_6 sont définis comme dans la revendication 1 ou 2, sur un dérivé de benzo[f]naphtyridine de formule générale :



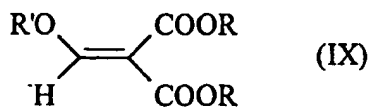
- 5 dans laquelle R'_1 , R'_2 et R'_3 sont définis comme dans la revendication 3, et R et R_4 sont définis comme dans la revendication 4.

6. Procédé de préparation d'un dérivé de la benzo[f]naphtyridine selon la revendication 5, caractérisé en ce que le dérivé de formule générale :

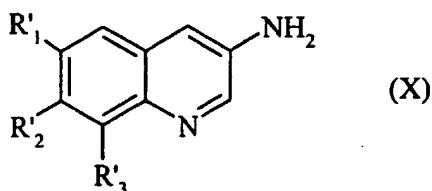


- 10 dans laquelle R'_1 , R'_2 et R'_3 sont définis comme dans la revendication 3, et R et R_4 sont définis comme dans la revendication 4, est obtenu de la façon suivante :

a) on fait agir un dérivé de malonate de formule générale :

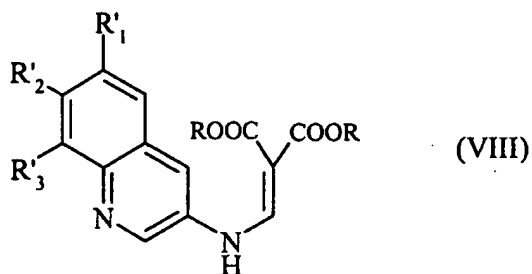


dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 4 et R', identique ou différent de R, représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, sur une aminoquinoléine de formule générale :



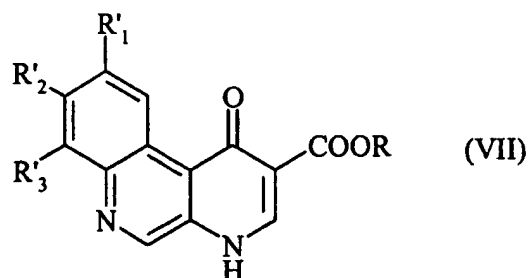
5 dans laquelle R', R'2 et R'3 sont tels que défini dans la revendication 3,

b) on cyclise le dérivé résultant de l'étape a) de formule générale :



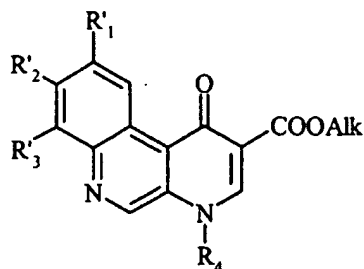
dans laquelle R', R'2 et R'3 sont tels que défini dans la revendication 3, et R est tel que défini dans la revendication 4, par cyclisation thermique de type Gould-Jacob,

10 c) puis on additionne un dérivé halogéné de formule R4-Hal, pour lequel R4 est défini comme dans la revendication 1 ou 2 et Hal représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, sur le dérivé obtenu à l'étape b) de formule générale :



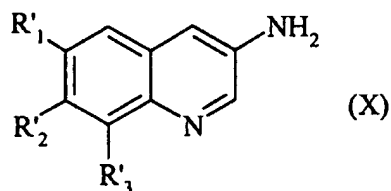
dans laquelle R'_1 , R'_2 et R'_3 sont tels que défini dans la revendication 3, et R est tel que défini dans la revendication 4.

7. Un dérivé de benzo[f]naphtyridine de formule générale :



- 5 dans laquelle R'_1 , R'_2 et R'_3 sont tels que défini dans la revendication 3, R_4 est tel que défini dans la revendication 4, et Alk représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle droit ou ramifié et contenant 1 à 4 atomes de carbone.

8. Un dérivé d'aminoquinoléine de formule générale :



- 10 dans laquelle R'_1 , R'_2 et R'_3 sont tels que définis dans la revendication 3.

9. Composition caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1 ou 2, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01819

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 C07D215/38 A61K31/4375 A61P31/00
 //(C07D471/04,221:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 300 499 A (G.Y. LESHER) 24 January 1967 (1967-01-24) cited in the application column 4, line 35 - line 51; claim 1 ----	1,9
A	EP 0 431 991 A (BELLON) 12 June 1991 (1991-06-12) cited in the application page 7, line 53 - line 57; claim 1 ----	1,9
A	FR 2 258 855 A (BELLON) 22 August 1975 (1975-08-22) page 6, line 10 - line 14; claim 1 -----	1,9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2000

Date of mailing of the international search report

27/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01819

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3300499	A	24-01-1967	NONE
EP 0431991	A	12-06-1991	FR 2653663 A 03-05-1991
			FR 2664595 A 17-01-1992
			AT 100103 T 15-01-1994
			AU 629997 B 15-10-1992
			AU 6555190 A 02-05-1991
			BG 60915 B 28-06-1996
			CA 2028730 A 01-05-1991
			CZ 9005297 A 15-11-1995
			DE 69005994 D 24-02-1994
			DE 69005994 T 11-05-1994
			DK 431991 T 28-02-1994
			ES 2062455 T 16-12-1994
			FI 92068 B 15-06-1994
			HU 55778 A,B 28-06-1991
			IE 65099 B 04-10-1995
			IL 96159 A 29-12-1994
			JP 3151384 A 27-06-1991
			NO 175433 B 04-07-1994
			NZ 235890 A 28-04-1992
			PL 164270 B 29-07-1994
			PT 95743 A,B 13-09-1991
			RO 108347 A 28-04-1994
			RU 2047613 C 10-11-1995
			US 5053509 A 01-10-1991
			ZA 9008639 A 28-08-1991
FR 2258855	A	22-08-1975	GB 1492029 A 16-11-1977
			JP 50106999 A 22-08-1975

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/01819

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D471/04 C07D215/38 A61K31/4375 A61P31/00
 //(C07D471/04, 221:00, 221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 3 300 499 A (G.Y. LESHER) 24 janvier 1967 (1967-01-24) cité dans la demande colonne 4, ligne 35 - ligne 51; revendication 1	1,9
A	EP 0 431 991 A (BELLON) 12 juin 1991 (1991-06-12) cité dans la demande page 7, ligne 53 - ligne 57; revendication 1	1,9
A	FR 2 258 855 A (BELLON) 22 août 1975 (1975-08-22) page 6, ligne 10 - ligne 14; revendication 1	1,9



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/10/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem: Internationale No

PCT/FR 00/01819

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3300499	A	24-01-1967	AUCUN	
EP 0431991	A	12-06-1991	FR 2653663 A	03-05-1991
			FR 2664595 A	17-01-1992
			AT 100103 T	15-01-1994
			AU 629997 B	15-10-1992
			AU 6555190 A	02-05-1991
			BG 60915 B	28-06-1996
			CA 2028730 A	01-05-1991
			CZ 9005297 A	15-11-1995
			DE 69005994 D	24-02-1994
			DE 69005994 T	11-05-1994
			DK 431991 T	28-02-1994
			ES 2062455 T	16-12-1994
			FI 92068 B	15-06-1994
			HU 55778 A, B	28-06-1991
			IE 65099 B	04-10-1995
			IL 96159 A	29-12-1994
			JP 3151384 A	27-06-1991
			NO 175433 B	04-07-1994
			NZ 235890 A	28-04-1992
			PL 164270 B	29-07-1994
			PT 95743 A, B	13-09-1991
			RO 108347 A	28-04-1994
			RU 2047613 C	10-11-1995
			US 5053509 A	01-10-1991
			ZA 9008639 A	28-08-1991
FR 2258855	A	22-08-1975	GB 1492029 A	16-11-1977
			JP 50106999 A	22-08-1975